

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

Лунева Нина Николаевна

**АКУШЕРСКАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ
С ГЕСТАЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПРИ СИНДРОМЕ
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ
ТКАНИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2019

Работа выполнена в ГОСУДАРСТВЕННОЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк.

Научный руководитель: **Чайка Владимир Кириллович**
 доктор медицинских наук, профессор,
 член-корреспондент НАМНУ
 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО
 заведующий кафедрой акушерства, гинекологии,
 перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО

Официальные оппоненты: **Германов Владимир Тимофеевич**
 доктор медицинских наук, профессор
 ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЛУГАНСКОЙ
 НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ «ЛУГАНСКИЙ
 ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
 ИМЕНИ СВЯТИТЕЛЯ ЛУКИ»
 профессор кафедры фтизиатрии, клинической иммунологии и
 медицинской генетики
Дубровина Светлана Олеговна
 доктор медицинских наук, профессор
 Федеральное государственное бюджетное образовательное
 учреждение высшего образования
 "Ростовский государственный медицинский университет"
 Министерства здравоохранения Российской Федерации
 профессор кафедры акушерства и гинекологии №1

Ведущая организация: **Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
 (структурное подразделение)
 федерального государственного автономного
 образовательного учреждения высшего образования
 «Крымский федеральный университет
 имени В. И. Вернадского»**

Защита состоится « 5 » февраля 2020 года в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283114, г. Донецк, ул. Панфилова, 3, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства.

Тел.: (062)344-41-51, факс: (062)344-40-01; e-mail: sovetd01.009.01@mail.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (проспект Ильича, 16, г. Донецк, 283003) или на официальном сайте ВАК (<http://vak.mondnr.ru>).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь
 диссертационного совета Д 01.009.01, к.м.н.

Вустенко В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Распространенность синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) достигает 70–80 % среди женщин репродуктивного возраста. Учитывая системность поражения, НДСТ может оказывать отрицательное влияние на течение беременности, перинатальную заболеваемость и смертность (Кесова М.И., 2012).

Распространенность синдрома НДСТ в России колеблется от 20 % до 60 % по разным источникам. Беременные с признаками НДСТ имеют осложненное течение беременности и родов чаще, чем здоровые женщины (Никифорова Н.В. и др., 2011).

Чаще всего беременность у пациенток с НДСТ осложняется угрозой прерывания в первом триместре с формированием субхорионической гематомы, преэклампсией, фетоплацентарной недостаточностью, гипоксией плода. Акушерские осложнения при НДСТ – это кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде, преждевременные роды и другие состояния (Фадеева Т.С., 2018).

Многие авторы указывают на отсутствие четких лабораторных критериев диагностики синдрома НДСТ, что снижает выявляемость и своевременную распознаваемость патологии. В акушерской практике синдром НДСТ может реализоваться неожиданно и иметь тяжелые последствия (Масленников А.В., 2014).

Степень разработанности темы исследования. По данным исследования, проведенного российскими коллегами, пациентки с этим синдромом чаще, чем здоровые женщины, имеют осложненное течение беременности и родов (Комиссарова Л.М., 2012; Смольнова Т.Ю., 2009).

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 (Масленников А.В., 2014).

Многие авторы указывают на малую выявляемость, низкую распознаваемость и отсутствие четких лабораторных критериев диагностики синдрома НДСТ. Синдром имеет особенность неожиданно реализовываться в крайне неблагоприятных последствиях, особенно в акушерской практике (Фадеева Т.С., 2018; Козинова О.А., 2008).

По этой причине важной является возможность раннего выявления групп больных с синдромом НДСТ на основе анализа имеющегося набора фенотипических (внешних) признаков, с целью дифференцированного подхода к тактике ведения беременности у таких пациенток (Смольнова Т.Ю., 2009).

Внешние признаки соединительнотканной недифференцированной дисплазии представлены конституциональными особенностями, аномалиями

развития костей скелета, кожи и др. Пациентки с НДСТ имеют астеническую конституцию: высокий рост, узкие плечи, дефицит массы тела. Нарушения развития осевого скелета могут быть представлены сколиозом, кифозом, воронкообразной или килевидной деформациями грудной клетки, ювенильным остеохондрозом (Козина О.А., 2008).

Висцеральные поражения протекают с поражением ЦНС и вегетативной нервной системы, различных внутренних органов. Неврологические нарушения, сопутствующие соединительнотканной дисплазии, характеризуются вегетососудистой дистонией, астенией, энурезом, хронической мигренью, нарушением речи, высокой тревожностью и эмоциональной неустойчивостью (Фадеева Т.С., 2018). Следствием слабости стенок венозных сосудов служит развитие варикозного расширения вен нижних конечностей и малого таза, геморрой. Пациенты с соединительнотканной дисплазией имеют склонность к возникновению артериальной гипотензии, аритмий, атриовентрикулярных и внутрижелудочковых блокад, кардиалгий, внезапной смерти (Никифорова Н. В., 2011).

Репродуктивные нарушения, ассоциированные с соединительнотканной дисплазией, у женщин могут быть представлены опущением матки и влагалища, метро- и меноррагией, самопроизвольными абортами, послеродовыми кровотечениями (Кох Л. И., 2009).

Несмотря на интерес исследователей к проблеме НДСТ, на настоящий момент отсутствуют работы по комплексной оценке акушерских и перинатальных исходов в зависимости от степени выраженности НДСТ, что определяет актуальность проведения данных исследований. Системность поражения при НДСТ обуславливает сложность диагностики, отсутствие единых диагностических критериев и терминологии.

Цель исследования: уменьшить частоту гестационных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно-обоснованной программы профилактики и лечения этих осложнений.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный анализ и установить частоту гестационных осложнений у беременных.
2. Провести клинический анализ и дать сравнительную оценку течения и исхода беременности и родов у женщин с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани.
3. Изучить морфологические особенности фетоплацентарного комплекса у родильниц с НДСТ.
4. Изучить состояние фетоплацентарной системы, характера и частоты акушерских осложнений во время беременности у женщин с НДСТ.

5. Разработать поэтапную программу оказания профилактической и лечебной помощи беременным с НДСТ, включающую комплекс патогенетически обоснованной диагностики, профилактики и лечения осложнений беременности и родов.

Объект исследования – гестационные осложнения у беременных при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Предмет исследования: данные ретроспективного исследования особенностей течения беременности и родов у женщин с синдромом НДСТ, показатели клинического, биохимического состояния крови и мочи, данные анализа системы гемостаза, маркеров нарушения метаболизма коллагена, состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ.

Научная новизна исследования. В работе дополнена новыми критериями диагностика гестационных осложнений у беременных с НДСТ. Это позволило расширить представление о патогенезе развития гестационных осложнений при синдроме НДСТ. Выявлены наиболее значимые маркеры, характеризующие состояние соединительной ткани у беременных с клиническими проявлениями при НДСТ. Обоснована необходимость индивидуальной коррекции нарушений метаболизма коллагена у беременных с учетом лабораторных маркеров его деструкции. Разработана научно-обоснованная программа профилактической и лечебной помощи беременным с синдромом НДСТ, которая включает: выявление таких пациенток на ранних сроках гестации и определение степени выраженности НДСТ, дополнительное обследование с определением маркеров деструкции коллагена, патогенетически обоснованную коррекцию выявленных нарушений.

Работа выполнена согласно плану НИР ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО. Диссертация является фрагментом НИР: «Разработать и внедрить инновационные методы ранней диагностики, лечения, профилактики нарушений гомеостаза и полиорганной дисфункции у беременных, рожениц и родильниц с акушерскими осложнениями» (2016–2019 гг., руководитель НИР – чл.-кор. НАМНУ, д.м.н., профессор Чайка В.К.).

Теоретическая и практическая значимость. В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной научной задачи: снижение риска развития гестационных осложнений беременности, родов и нарушений развития плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Установлено, что гестационные осложнения у беременных с НДСТ обуславливают патологию в родах, которая встречается в 2 раза чаще, чем у здоровых, а также нарушения развития плода в 6 раз чаще, чем у женщин без фенотипических и висцеральных признаков НДСТ. От степени

выраженности синдрома НДСТ зависит частота и характер гестационных осложнений. Дополнены данные об особенностях течения беременности и родоразрешения у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на основе анализа клинических данных. Изучены морфологические особенности плаценты, пуповины и плодных оболочек у рожениц с НДСТ.

Доказано, что фетоплацентарные нарушения при беременности на фоне НДСТ становятся более выраженными по мере увеличения срока гестации и к III триместру развиваются у 55 % беременных с признаками синдрома НДСТ средней тяжести. Предложен индивидуальный подход к коррекции нарушений гестации, который учитывает степень деструкции соединительной ткани (маркер – уровень оксипролина в крови и моче), роль минерального обмена в поддержании прочности и эластичности соединительной ткани (уровень магния и кальция в крови), нарушение энергетического обмена в организме беременных с НДСТ. Разработана поэтапная программа лечебных и профилактических мероприятий для беременных с НДСТ, которая позволила снизить развитие гестационных осложнений беременности, родов и нарушений развития плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани на 22,3 %.

Методология и методы исследования. Методологической основой диссертационной работы стало проведение проспективного исследования историй родов женщин с синдромом НДСТ для выявления факторов риска и формирования групп риска по возникновению акушерской патологии. В рамках диссертационной работы был также проведен проспективный анализ течения беременности и родов у женщин со средней степенью НДСТ и разработана патогенетически обоснованная поэтапная программа профилактической и лечебной помощи для этой категории пациенток. После получения информированного согласия пациенток были сформированы группы с соблюдением прав пациентов в соответствии с Хельсинкской декларацией 1975 года и поправками от 2005 года. В основную группу включены 47 беременных с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ средней тяжести, которым проводилась патогенетически обоснованная коррекция нарушений гестации с учетом особенностей метаболизма коллагена и влияния НДСТ на развитие гестационных осложнений. В группу сравнения вошло 45 беременных с признаками НДСТ средней тяжести, которым по мере необходимости проводились традиционные лечебные процедуры. Контрольную группу составили 30 условно здоровых беременных без признаков НДСТ.

Методы исследования: лабораторные – клинические, биохимические (в том числе определение маркеров НДСТ), гормональные, иммуногистохимические (морфологические); инструментальные – ультразвуковые, доплерометрические; статистические.

Положения, выносимые на защиту:

1. Осложнения гестационного периода у женщин с НДСТ зависят от степени выраженности фенотипических и висцеральных признаков ДСТ, а их количество и тяжесть увеличивается по мере увеличения срока гестации.
2. Следствием гестационных осложнений у беременных с НДСТ является патология в родах и нарушения развития плода.
3. Фетоплацентарный комплекс у рожениц с НДСТ характеризуется морфологическими особенностями при развитии СЗРП: гипоплазия плацент с дефицитом массы, инфаркты материнского и плодового кровотока, изменение характера прикрепления пуповины, гипоплазия вартоновского студня.
4. Фетоплацентарные нарушения при беременности на фоне НДСТ становятся более выраженными по мере увеличения срока гестации.
5. Эффективный комплекс лечебных и профилактических мероприятий для беременных с НДСТ должен учитывать степень деструкции соединительной ткани, роль минерального обмена в поддержании ее прочности и эластичности, нарушение энергетического обмена в организме беременных с НДСТ. Коррекцию нарушений метаболизма коллагена при НДСТ необходимо проводить индивидуально с учетом динамикой маркеров ДСТ.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Основные положения материалов диссертационной работы были представлены на 77-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 12–13 мая 2015 г.); 78-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 12 мая 2016 г.); 79-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 18–20 мая 2017 г.); Научно-практической конференции «Современные методы ранней диагностики репродуктивного здоровья и заболеваний молочной железы в практике акушера-гинеколога» (г. Донецк, 18 октября 2017 г.); 80-ом Международном медицинском конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г. Донецк, 17–18 мая 2018 г.); II международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждает болезнь» (г. Донецк, 14–15 ноября 2018 г.); II межрегиональной научно-практической конференции, студентов, аспирантов, молодых ученых (г. Ростов-на-Дону, 13–15 мая 2019 г.), I Республиканской

научно-практической конференции «Актуальные и дискуссионные вопросы акушерства, гинекологии, перинатологии» (г. Донецк, 19 апреля 2019 г.).

Апробация работы проведена на заседании Ученого совета НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО (03.10.2019 г.).

Личный вклад соискателя. Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определен дизайн исследования. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп, проведен анализ клиничко-лабораторных показателей, проведена коррекция нарушений гестации и метаболизма коллагена у пациенток.

Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации. Диссертантом разработана программа профилактической и лечебной помощи беременным с признаками НДСТ. Автор подготовил материал для публикаций и выступлений на конференциях, оформил диссертационную работу и автореферат. Участие диссертанта в совместных публикациях подтверждено соавторами.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе 5 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Донецкой Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, 1 патент на полезную модель.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского центра охраны материнства и детства, НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, Донецкого Клинического Территориального Медицинского Объединения (ДоКТМО), городской клинической больницы № 24 г. Донецк, центральной городской клинической больницы № 1 г. Докучаевск. По результатам исследования оформлено рацпредложение «Акушерская тактика ведения беременных с гестационными осложнениями при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани» № 6332 от 06.11.19 г.

Научные разработки по материалам диссертации используются в учебном процессе на кафедре акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО при обучении студентов, врачей-интернов, ординаторов и слушателей ФИПО.

Объем и структура диссертации. Основной текст диссертации изложен на 143 страницах машинописного текста, включает в себя введение, обзор литературы, главу материалов и методов исследования, четыре главы результатов собственных исследований с обсуждением и анализом результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы. Библиографический указатель содержит 229 источников (151 отечественных и 78 иностранных). Работа иллюстрирована 14 рисунками и 25 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование проведено за период с 2016 по 2019 гг. на базе Донецкого Республиканского центра охраны материнства и детства, кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО Донецкой Народной Республики в соответствии с поставленными целью и задачами. Дизайн исследования включал три этапа: ретроспективное (выявление факторов риска по акушерской патологии при НДСТ), проспективное (анализ течения беременности и родов у женщин с НДСТ), оценка эффективности разработанного комплекса профилактических и лечебных мероприятий для снижения риска акушерских осложнений при НДСТ).

В исследование включены 647 историй родов женщин с НДСТ, 92 женщины с синдромом НДСТ средней тяжести, 30 условно здоровых беременных (рисунок 1).

Критерии включения: возраст беременной 18 – 45 лет, срок гестации до 12 недель, наличие у беременной фенотипических признаков НДСТ средней степени (10–16 баллов по шкале Смольновой), добровольное информированное согласие на участие в проводимом исследовании. Критерии исключения: дифференцированные формы ДСТ, тяжелая экстрагенитальная патология, многоплодная беременность.

На I этапе с целью выявления факторов риска и формирования групп риска по возникновению акушерской патологии среди беременных с НДСТ нами были проанализировано 647 историй родов женщин с синдромом НДСТ различной степени тяжести.

Для выявления степени выраженности синдрома ДСТ использовали критерии Смольновой Т.Ю. (Смольнова Т.Ю., 2003). В соответствии со шкалой, предложенной автором, признаки синдрома НДСТ разделены на три группы: малые признаки (оцениваются 1 баллом), большие признаки (2 балла), тяжелые проявления и состояния (3 балла). Автор оценивает 1 баллом астеническое телосложение, отсутствие стрий на передней брюшной стенке у рожавших женщин, уплощение свода стопы, мышечную гипотонию и др. В 2 балла оценивается искривление позвоночника, плоскостопие II–III ст., угроза преждевременных родов на сроке 32–35 недель беременности, преждевременные роды в анамнезе и др. Тяжелые проявления и состояния, приведшие к хирургическим вмешательствам или имеющие показания к ним, а также

изменения анатомических взаимоотношений, приведшие к нарушению функции органов оцениваются 3 баллами (грыжи, привычные вывихи суставов или вывихи более 2 суставов, дивертикулы, долихосигма, поливалентная аллергия, тяжелые анафилактические реакции).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Суммой набранных баллов характеризуется степень выраженности ДСТ. Маловыраженная ДСТ (легкая степень тяжести) – до 9 баллов, умеренно выраженная (средняя степень тяжести) – 10–16 баллов, выраженная (тяжелая степень) – более 17 баллов. Анализ историй родов позволил разделить 647 женщин с признаками НДСТ на тех, у которых сумма признаков дисплазии соответствовала легкой, средней и тяжелой степени проявлений синдрома НДСТ. У 97 женщин нами выявлены признаки легкой степени НДСТ, 433 женщины были отнесены в группу с проявлениями синдрома средней тяжести и 117 – в группу с тяжелой НДСТ.

По данным ретроспективного исследования установлено, что для беременных с различной степенью выраженности НДСТ был характерен астенический тип телосложения, анализ соматической заболеваемости выявил превалирование вегетососудистой дистонии, варикозного расширения вен нижних конечностей, геморрой, пролапс митрального клапана и другие сосудистые нарушения. Характерными были также нарушения осанки,

искривления позвоночника. Со стороны органов зрения наиболее часто встречались миопия и астигматизм.

Патологическую картину определяли: нейроциркуляторная дистония, которой страдали 520 (80,4 %) пациенток; сосудистые нарушения – 234 (36,17 %) беременные с НДСТ жаловались на онемение конечностей, 148 (22,87 %), сердцебиение и чувство нехватки воздуха; геморрагический синдром наблюдали у 425 (69,86 %) женщин. Выраженность признаков НДСТ и сопутствующих ей нарушений со стороны нервной, сердечно-сосудистой, мышечной и других систем усиливалась по мере увеличения срока беременности.

Наиболее распространенным гестационным осложнением беременности в I триместре был ранний токсикоз, который по данным историй родов беспокоил 226 (34,9 %) беременных с синдромом НДСТ. У каждой четвертой женщины это привело к угрозе прерывания беременности. Во II триместре у беременных с признаками НДСТ диагностировали преэклампсии средней степени (70 женщин – 10,8 %) и плацентарную дисфункцию (214 беременных – 33,1 %). Такие осложнения беременности являлись факторами риска для развития гипоксии плода в 10,8 % (70 женщин) случаев и хронической гипоксии плода у 29,4 % (190 пациенток) беременных с НДСТ различной степени тяжести.

По мере увеличения срока гестации выраженность и частота осложнений увеличивалась. К III триместру у 136 (21,1 %) беременных с признаками НДСТ задокументирован преждевременный разрыв околоплодных оболочек (ПРПО), что привело к преждевременным родам. Преждевременно наступили роды и у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН), которая к этому времени сформировалась у 78 (12,1 %) рожениц. Беременные с НДСТ и выраженной к этому сроку преэклампсией составили 16,0 % женщин. У 12,9 % этих рожениц беременность закончилась преждевременными родами, а у 0,6 % - перинатальной гибелью плода.

Таким образом, ретроспективно удалось установить, что самую многочисленную группу среди всех беременных с синдромом НДСТ составили женщины, у которых выраженность признаков дисплазии соединительной ткани была средней тяжести – 66,9 % (433 женщины). У женщин с висцеральными и фенотипическими признаками НДСТ по мере увеличения срока беременности усиливалась выраженность синдрома НДСТ, осложнений гестации и их частоты. Гестационные осложнения при НДСТ являются факторами риска развития акушерской патологии.

На II этапе нами на условиях информированного согласия были сформированы группы для исследования возможности уменьшить частоту гестационных осложнений, акушерской патологии и риска развития нарушений плода у беременных с признаками НДСТ средней степени с учетом коррекции проявлений синдрома (по Смольновой Т.Ю., 2003). В основную группу вошли 47 беременных женщин с фенотипическими и висцеральными признаками НДСТ, которым проводилось лечение и сопровождение в течение всего срока по разработанному нами комплексу лечебно-профилактических мероприятий.

Группу сравнения составили 45 беременных с НДСТ, ведение которых не включало разработанные нами мероприятия. В качестве контрольных показателей использовали данные обследования 30 условно здоровых беременных. По соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезу основная группа и группа сравнения были сопоставимы.

Профилактика осложнений гестации при синдроме НДСТ проводилась с учетом индивидуальной динамики основных маркеров деструкции коллагена: уровня кальция, магния и свободного оксипролина в крови, а также экскреции свободного оксипролина с мочой.

Установлено, что во всех исследуемых группах наблюдалось увеличение содержания свободного оксипролина в крови и экскреция его с мочой по мере увеличения срока гестации. В I триместре в группах женщин с синдромом НДСТ этот маркер деструкции коллагена достоверно ($p < 0,05$) не отличался (основная – $53,6 \pm 8,1$ мкмоль/сут, сравнения – $51,5 \pm 3,2$ мкмоль/сут), однако более, чем в 2 раза превышал контрольные показатели ($22,4 \pm 2,2$ мкмоль/сут). К III триместру беременности в группе женщин с НДСТ, получавших патогенетически обоснованную коррекцию потерь коллагена, удалось стабилизировать этот показатель (основная – $52,4 \pm 3,6$ мкмоль/сут). Экскреция оксипролина у здоровых беременных к III триместру была в 2 раза ниже ($30,16 \pm 2,71$ мкмоль/сут). Однако у женщин группы сравнения уровень выведения оксипролина с мочой на 30 % превышал показатели в основной группе (сравнения – $78,4 \pm 8,7$ мкмоль/сут) и в 4 раза превышал контрольные.

Значительное увеличение экскреции свободного оксипролина с мочой в группе сравнения свидетельствует, по нашему мнению, об усиленной деградации коллагена. В группе женщин с признаками ДСТ, которым проводилась коррекция нарушений метаболизма специфических аминокислот, такие нарушения были выражены меньше, хоть и отличались от контрольных показателей.

Нарушения метаболизма, свидетельствующие об изменениях, затрагивающих процессы, которые протекают в соединительной ткани, согласовывались с данными о доле осложнений гестации (рисунок 2) и акушерской патологии (рисунок 3) в исследуемых группах.

Проявления преэклампсии средней степени тяжести в группе сравнения (7 женщин – 15,6 %) к концу беременности развивались в 2 чаще, чем у женщин основной группы (3 пациентки – 6,4 %). Фетоплацентарные нарушения в обеих группах (18 женщин (38,3 %) – основная; 25 беременных (55,6 %) – группа сравнения) значительно превышали данные контрольных исследований (1 пациентка – 3,3 %). Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) у беременных группы сравнения (12 женщин – 26,7 %) развивалась в 1,4 раза чаще, чем у женщин, получавших помощь в соответствии с разработанной программой (9 беременных – 19,2 %). Угроза преждевременных родов – в 1,7 раза чаще (19 пациенток (42,2 %) – в группе сравнения против 12 женщин (25,5 %) – основной группы).

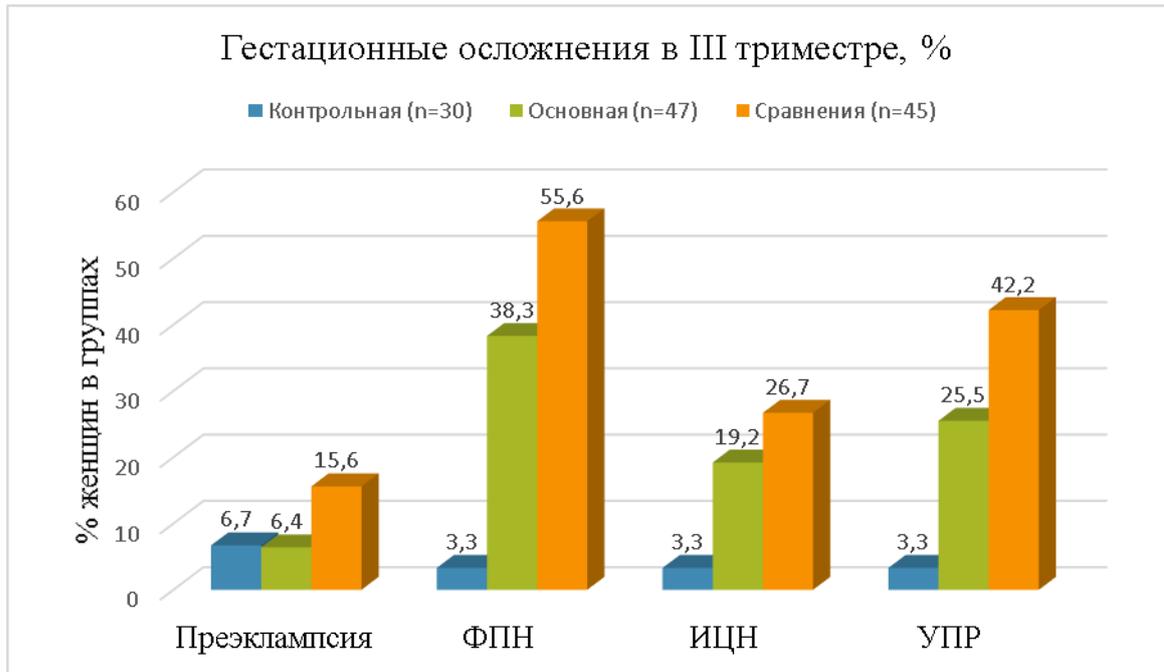


Рисунок 2 – Осложнения гестации в исследуемых группах в III триместре

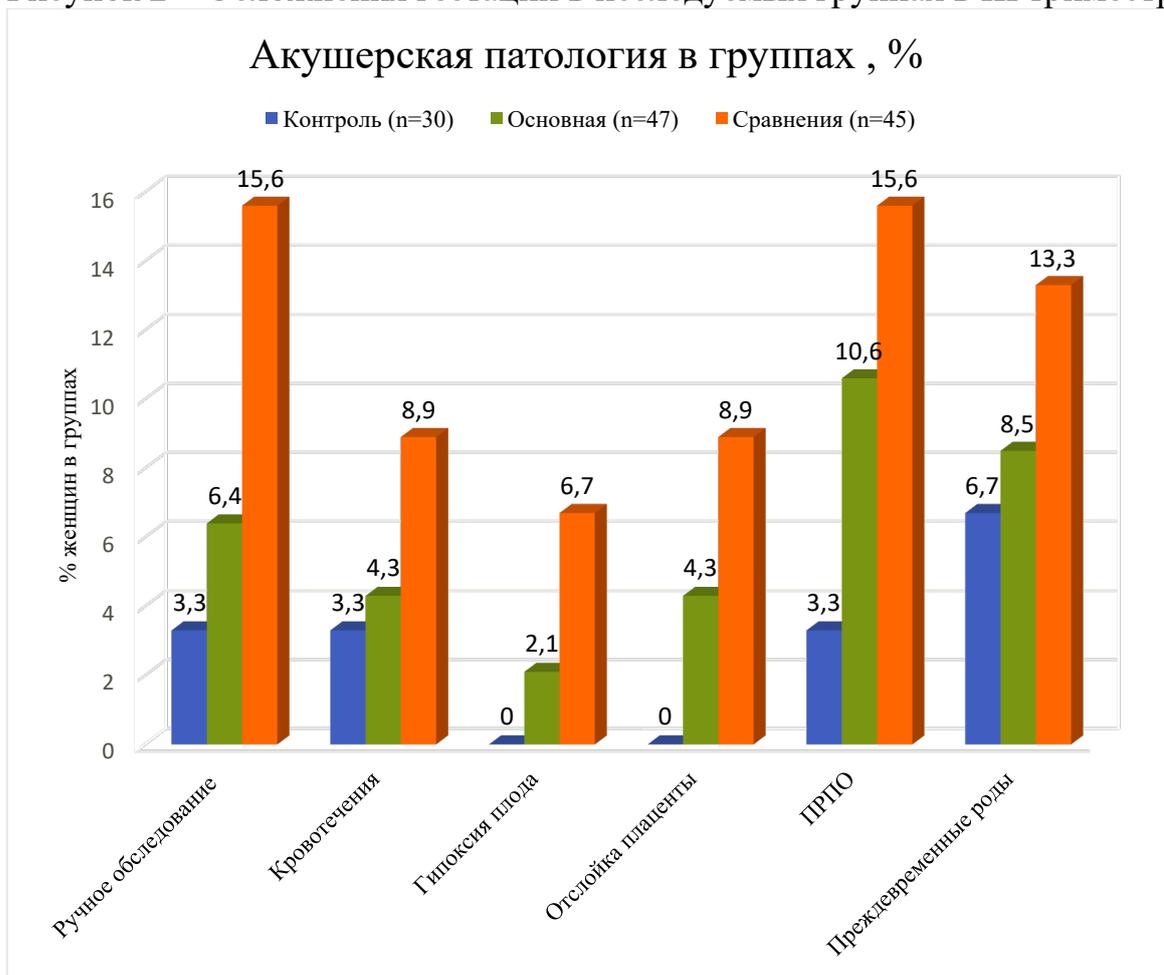


Рисунок 3 – Акушерская патология в исследуемых группах

Гестационные осложнения у беременных с синдромом НДСТ обусловили развитие акушерской патологии и патологии развития плода. Кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде при ПОНРП (рисунки 4, 5) мы наблюдали в 2 раза чаще у женщин группы сравнения.

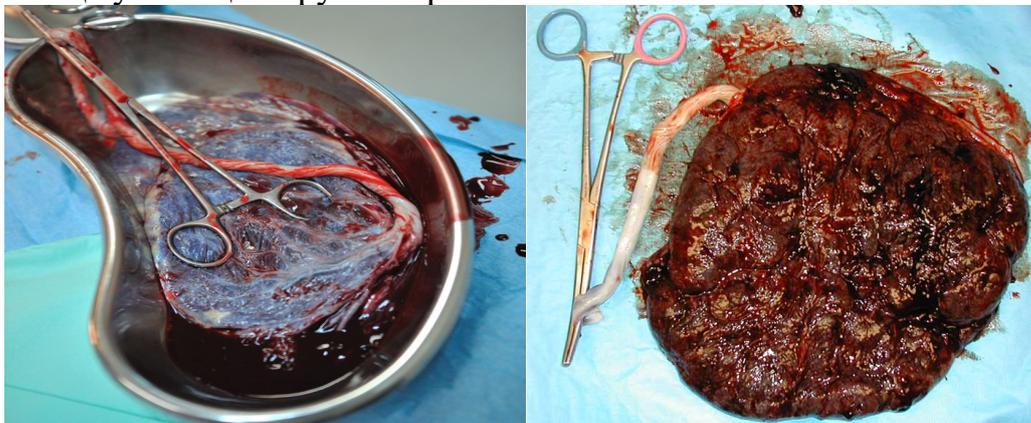


Рисунок 4 – Плацента при ПОНРП (плодная поверхность) Рисунок 5 – Плацента при ПОНРП (материнская поверхность)

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) у этих женщин наблюдался в 1,5 раза чаще, а преждевременные роды (ПР) – в 1,6 раза чаще, чем у женщин основной группы. В группе с традиционными подходами ведения беременных при НДСТ в 3 раза чаще диагностирован дистресс плода и в 1,5 раза – синдром задержки развития плода (СЗРП).

Фетоплацентарный комплекс в группах родильниц с синдромом НДСТ отличался морфологическими особенностями при развитии СЗРП. Плаценты таких женщин имели признаки гипоплазии с дефицитом массы более 23 %, признаки геморрагического или ишемического инфаркта плодового и материнского кровотока. Пуповина имела, как правило, краевое прикрепление. Характерным было также наличие гипоплазии вартоновского студня (рисунки 6, 7).

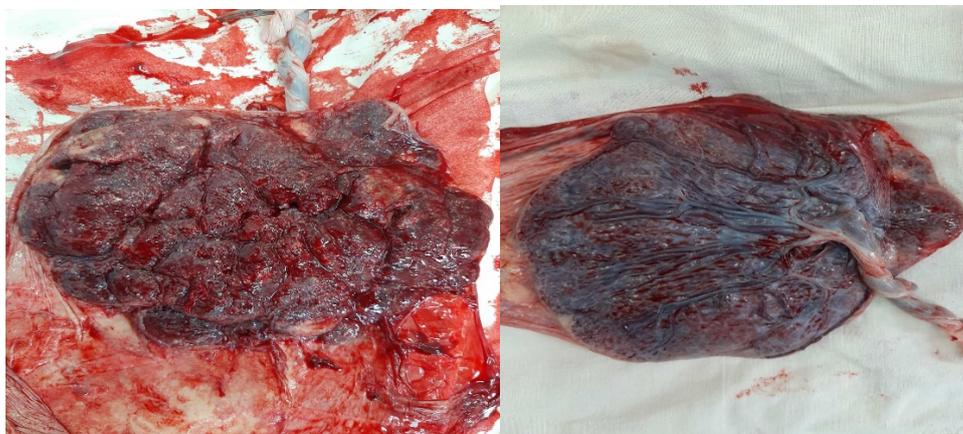


Рисунок 6 – Геморрагический инфаркт материнского кровотока

Рисунок 7 – Краевое прикрепление пуповины, геморрагические участки плодового кровотока, кальцификаты

Таким образом, женщины, беременность которых развивалась на фоне синдрома НДСТ, имели более выраженные нарушения гестации, чем здоровые беременные. По мере увеличения срока беременности увеличивалась их частота и выраженность. Это обусловило развитие акушерских осложнений и нарушения развития плода. Однако, женщины, получавшие дополнительную индивидуализированную поддержку, направленную на коррекцию нарушенного метаболизма коллагена, имели меньшее количество нарушений гестации и акушерских осложнений, чем пациентки группы сравнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты подтверждают значимость НДСТ в развитии акушерских, перинатальных осложнений и обосновывают целесообразность проведения дальнейших исследований для определения ранних неблагоприятных прогностических признаков развития данных осложнений, а также разработку профилактических мероприятий. Результаты исследования подтверждают указания ряда авторов на высокую частоту развития осложнений в течение беременности при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

В работе установлено, что выраженность осложнений у беременных с признаками НДСТ усиливается при увеличении срока гестации. Нарушения фетоплацентарного комплекса при НДСТ развиваются у каждой второй пациентки. Это может осложнять родоразрешение и приводит к нарушениям развития плода. Разработана поэтапная программа профилактики осложнений гестации при НДСТ, которая включает коррекцию потерь коллагена вследствие нарушенного метаболизма СТ с учетом динамики маркеров НДСТ: содержания кальция, магния, свободного оксипролина. Предложено проводить коррекцию выявленных нарушений баланса минералов и аминокислот, влияющих на метаболизм коллагена индивидуально в зависимости от особенностей гестации на фоне НДСТ и степени выраженности синдрома.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и предложено решение актуальной научно-практической задачи современного акушерства – уменьшение риска развития гестационных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани путем разработки научно-обоснованной программы профилактики и лечения этих осложнений:

1. Осложнения гестационного периода у женщин с НДСТ зависят от степени выраженности фенотипических и висцеральных признаков НДСТ, а их количество и тяжесть увеличивается по мере увеличения срока гестации. Так, у женщин с НДСТ чаще в 2 раза, чем у беременных без признаков НДСТ развивается ранний токсикоз легкой степени, чаще в 4,5 раза возникает угроза прерывания беременности. У беременных с НДСТ средней степени тяжести в III триместре чаще в 2 раза, чем у здоровых женщин, развивается преэклампсия средней тяжести, чаще в 5 раз – истмико-цервикальная недостаточность, в 6,5 раз – угроза преждевременных родов.

2. Следствием гестационных осложнений у беременных с НДСТ является патология в родах и нарушения развития плода. Преждевременные роды и кровотечения в родовом и раннем послеродовом периоде у беременных при НДСТ средней степени наблюдаются чаще в 2 раза, чем у здоровых женщин; преждевременный разрыв околоплодных оболочек чаще в 4,5 раза, дистресс плода – в 6 раз.

3. Морфологическими особенностями фетоплацентарного комплекса у родильниц с ЗПР при синдроме НДСТ являются: гипоплазия плацент с дефицитом массы более 23 %, геморрагические и ишемические инфаркты материнского и плодового кровотока, краевое прикрепление пуповины, гипоплазия вартоновского студня.

4. Фетоплацентарные нарушения при беременности на фоне НДСТ становятся более выраженными по мере увеличения срока гестации и к III триместру развиваются у 55 % беременных с признаками синдрома НДСТ средней тяжести.

5. Разработанный комплекс лечебных и профилактических мероприятий для беременных с НДСТ учитывает степень деструкции соединительной ткани (маркер – уровень оксипролина в крови и моче), роль минерального обмена в поддержании прочности и эластичности соединительной ткани (уровень магния и кальция в крови), нарушение энергетического обмена в организме беременных с НДСТ. Эффективность разработанного комплекса обусловлена патогенетическим подходом коррекции нарушений гестации при НДСТ, учетом особенностей беременности и родов у таких пациенток, что позволяет уменьшить долю осложнений беременности, родов и нарушений развития плода при недифференцированной дисплазии соединительной ткани на 22,3 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщины, беременность которых протекает на фоне синдрома НДСТ, относятся к группе риска по развитию таких осложнений гестации, как плацентарная дисфункция, гестоз различной степени тяжести, ИЦН, угроза преждевременных родов.

2. Особенности гестации при НДСТ являются факторами риска развития акушерских осложнений (преждевременного разрыва околоплодных оболочек, кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде, отслойки плаценты) и нарушения нормального развития плода (дистресс плода, задержка внутриутробного развития).

3. Для выявления висцеральных и фенотипических признаков НДСТ у беременных, а также определения степени выраженности нарушений соединительной ткани рекомендуется шкала критериев Смольновой Т.Ю. (2003).

4. Коррекцию нарушений метаболизма, характерных для НДСТ рекомендуется проводить индивидуально в зависимости от характера и выраженности висцеральных и фенотипических признаков, осложнений гестации, а также с учетом концентрации магния, кальция и свободного оксипролина в динамике гестации.

5. С целью коррекции выявленных нарушений баланса минералов и аминокислот, влияющих на метаболизм коллагена и эластина, рекомендуется: «Магний хелат» по 1 капсуле 1 раз в сутки; «Кальций Д3» по 1 таблетке для жевания 1 раз в сутки; хондроитина сульфат («Хондроитин» 250 мг) по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 10 дней в триместре.

Допускается использование в случае необходимости инфузии «Рибоксин» 100 мг (5,0 мл 2 % раствора), а также назначение «Дипиридамол» 75 мг в сутки по 1 таблетке длительно.

6. В случае повторных беременностей и родов, женщины с синдромом НДСТ остаются в группе риска по развитию гестационных и акушерских осложнений, поэтому должны находиться под особым контролем со стороны акушера-гинеколога.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Проблема профилактики гестационных осложнений у женщин с синдромом НДСТ остается актуальной в связи с тем, что они являются факторами риска развития акушерской патологии (преждевременных родов, кровотечений в родах и раннем послеродовом периоде, отслойки плаценты) и развития плода (внутриутробная задержка роста плода, дистресс плода).

Возникла острая необходимость в разработке лечебных и профилактических мероприятий для снижения акушерской и перинатальной патологии у женщин с синдромом НДСТ. Между тем терапевтическое сопровождение, необходимое для этой категории беременных, ограничено отсутствием четких представлений об этиологии НДСТ, препаратов для коррекции проявлений ДСТ, рекомендованных при беременности, простых и понятных критериев для включения женщин с синдромом НДСТ в группы риска по развитию нарушений гестации.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР (статьи):

1. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в акушерско-гинекологической практике / А. А. Железная [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2015. – Т.20, №3 – 4. – С. 55 – 67. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, поведение статистической обработки данных исследования; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*

2. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в акушерско-гинекологической практике / А. А. Железная, [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2016. – Т.21, №1. – С. 72 – 78. *(Диссертанту принадлежит часть клинического материала исследования, обобщение результатов; соавторам принадлежит часть клинического материала, выполнен анализ, проведена статистическая обработка, формулированы выводы исследования)*

3. Акушерские и анестезиологические аспекты ведения перипартального периода у женщин с пролапсом митрального клапана (обзор литературы) / Н. Н. Лунева [и др.] // Университетская клиника. – 2017. – Т.2, №3 (24). – С. 119 – 125. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*

4. Ведение осложненной беременности у беременной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (клинический случай) / В.К. Чайка [и др.] // Медико-социальные проблемы семьи. – 2019. – Т.24, №1. – С. 104 – 111. *(Диссертанту принадлежит клинический материал исследования, анализ результатов; соавторами выполнен анализ, обобщение результатов исследования и сформулированы выводы исследования)*

5. Чайка, В. К. Диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин детородного возраста по фенотипическим и висцеральным признакам / В. К. Чайка, А. А. Железная, Н. Н. Лунева // Университетская клиника. – 2019. – № 3 (32). – С. 60 – 65. *(Диссертанту принадлежит анализ литературных источников, обобщение материалов, формирование выводов; соавторам принадлежит поиск и часть анализа литературных источников)*

Публикации в рецензируемых изданиях РФ (статья):

6. Лунева, Н. Н. Акушерские и анестезиологические аспекты ведения перипартального периода у женщин с пролапсом митрального клапана при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н. Н. Лунева [и др.] // Вопросы экстрагенитальной патологии у беременных: сборник материалов II межрегиональной научно практической конференции, студентов, аспирантов, молодых ученых / (13–15 мая 2019г.) / ГБОУ ВПО "Ростовский гос. мед. ун-т". – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2019. – С. 28–33. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулированы выводы исследования; соавторами поведено обобщение результатов)*

Публикации в рецензируемых изданиях ДНР (тезисы):

7. Лунева, Н. Н. Одномоментная лапароскопическая и комбинированная герниопластика при двусторонних паховых грыжах / Н. Н. Лунева, Ю. И. Поколотная // Сборник материалов 77-го международного медицинского конгресса молодых ученых (14–15 мая 2015 г.) / ГОУ ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2015. – С. 98. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулировал выводы исследования; соавтором поведено обобщение результатов)*

8. Психоэмоциональные и социальные особенности женщин с недержанием мочи / В. В. Гайдадым [и др.] // Сборник материалов 77-го международного медицинского конгресса молодых ученых (14–15 мая 2015 г.) / ГОУ ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2015. – С. 36. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных; соавторами поведено обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

9. Грищенко, И. В. Влияние йодной профилактики на показатели йодного статуса кормящих матерей и новорожденных / И. В. Грищенко, Л. Г. Демишева, Н. Н. Лунова // Сборник материалов 77-го международного медицинского конгресса молодых ученых (14–15 мая 2015 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М. Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2015. – С.37. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных; соавторами поведено обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

10. Поколотная, Ю. И. Структура родов у женщин различных возрастных категорий/ Ю. И. Поколотная, Н. Н. Лунова // Сборник материалов 78-го международного медицинского конгресса молодых ученых (12–13 мая 2016 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М. Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2016. – С.99. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных; соавтором поведено обобщение результатов, сформулированы выводы исследования)*

11. Лунова, Н. Н. «Типы отношения к болезни» у пациенток с недержанием мочи / Н. Н. Лунова // Сборник материалов 78-го международного медицинского конгресса молодых ученых (12–13 мая 2016 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М. Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2016. – С.101. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

12. Лунова, Н. Н. Социальные аспекты недержания мочи у женщин / Н. Н. Лунова // Сборник материалов 78-го международного медицинского конгресса молодых ученых (12–13 мая 2016 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М. Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2016. – С.101. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

13. Лунова, Н. Н. Психоземotionalные и социальные особенности женщин с недержанием мочи / Н. Н. Лунова, Ю. И. Поколотная // Сборник материалов 78-го международного медицинского конгресса молодых ученых (12–13 мая 2016 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М. Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2016.–С. 100. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулированы выводы исследования; соавтором поведено обобщение результатов)*

14. Лунова, Н. Н. Анализ частоты развития гестационных осложнений у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани [Текст] / Н. Н. Лунова // Сборник материалов 79-го международного медицинского конгресса молодых ученых (18–20 мая 2017 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М. Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2017.– С.193. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

15. Лунова, Н. Н. Применение эфферентных методов лечения беременных с гепатозом / Н. Н. Лунова, И. И. Мягких // Сборник материалов 80-го

международного медицинского конгресса молодых ученых (17–18 мая 2018 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2018.– С.219. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулированы выводы исследования; соавтором поведено обобщение результатов)*

16. Акушерские и анестезиологические аспекты ведения родовых кровотечений на фоне отслойки плаценты / А. А. Железная [и др.] // Сборник материалов II международного медицинского форума Донбасса «НАУКА ПОБЕЖДАТЬ... БОЛЕЗНЬ» (17–18 мая 2018 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2018.– С.76. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных; соавторами поведено обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

17. Лунева, Н. Н. Ведение беременных с гестационными осложнениями / Н. Н. Лунева, И. И. Левченко // Сборник материалов 80-го международного медицинского конгресса молодых ученых (17–18 мая 2018 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2018.– С. 218. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулированы выводы исследования; соавтором поведено обобщение результатов)*

18. Лунева, Н. Н. НДСТ как фактор развития преэклампсии беременных / Н. Н. Лунева, О. Г. Трушкина // Сборник материалов 80-го международного медицинского конгресса молодых ученых (17–18 мая 2018 г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2018.– С. 220. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных, сформулированы выводы исследования; соавтором поведено обобщение результатов)*

19. Мягких, И. В. Лечение бесплодия у женщин в разные возрастные периоды жизни в программе экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов / И. И. Мягких, В. В. Вустенко, Н. Н. Лунева // Сборник материалов 80-го международного медицинского конгресса молодых ученых (17–18 мая 2018г.) / ГОО ВПО "ДонНМУ им. М.Горького". – г. Донецк: ДонНМУ, 2018.– С.224. *(Диссертант самостоятельно провел сбор клинического материала, обработку данных; соавторами поведено обобщение результатов, сформулировал выводы исследования)*

Публикации в других изданиях (патент):

20. Патент Украины на полезную модель № 138550 по заявке № u 2019 06819. Способ профилактики акушерских осложнений у беременных с гестационными осложнениями при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Лунева Н.Н., Железная А.А.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ДСТ – дисплазия соединительной ткани
ИЦН – истмико-цервикальная недостаточность
НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПР – преждевременные роды
ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек
СЗРП – синдром задержки развития плода
СТ – соединительная ткань
УЗИ – ультразвуковое исследование
УПР – угроза преждевременных родов
ФПК – фетоплацентарный комплекс
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ЧСС – частота сердечных сокращений
р – достоверность различия между показателями