

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С ПОТЕРЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Гулиева З.С.¹, Герасимов А.М.¹, Кузьменко Г.Н.²

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра акушерства и гинекологии, медицинской генетики (153012, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8), e-mail: zalina_igma@mail.ru

²ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России (153045, г. Иваново, ул. Победы, 20), e-mail: Kuzmenko_gnk@mail.ru

Изучены особенности биохимических характеристик эндометрия у женщин с потерей беременности и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Группы исследования формировались по признакам наличия потерь беременности в анамнезе и НДСТ. Из исследования исключались пациентки с хромосомными аномалиями, антифосфолипидным синдромом, с пороками развития гениталий и мужским фактором. В биоптатах эндометрия определяли фибринолитическую активность (ФА) методом фибриновых пластинок и содержание ионов магния методом мокрого озоления в азотной кислоте с последующим колориметрированием. Диагноз НДСТ верифицировался по методу Милковской-Дмитровой и Каркашева. Эндометрий у женщин с потерей беременности и НДСТ характеризуется снижением ФА и повышением содержания ионов магния, причём эти показатели не зависят от степени выраженности НДСТ. После проведения реабилитационных мероприятий, дополненных препаратами янтарной кислоты и хондроитина сульфата происходит нормализация содержания ионов магния в эндометрии и улучшение показателей фертильной функции: у женщин после дополнительного лечения на 14,9% чаще беременность заканчивается своевременными родами.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, невынашивание беременности, фибринолитическая активность, эндометрий, магний.

SPECIAL FEATURES OF ENDOMETRIUM IN WOMEN SUFFERING A MISCARRIAGE WITH AND WITHOUT SIGNS OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PAST MEDICAL HISTORY

Gulieva Z.S.¹, Gerasimov A.M.¹, Kuzmenko G.N.²

¹ SFEI of HPE "Ivanovo State Medical Academy" of the Minzdrav of Russia, Chair of Obstetrics, Gynaecology and Medical Genetics (153012, Ivanovo, Sheremetevskiy prospect, 8), e-mail: zalina_igma@mail.ru.

² FSFI "Ivanovo Maternity & Childhood Research Institute n.a. V.N.Gorodkov" of the Minzdrav of Russia (153045, Ivanovo, ul.Pobedy, 20), email: Kuzmenko_gnk@mail.ru

Special features of endometrium in women suffering a miscarriage with signs of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) have been studied. The patient groups were formed based on the fact of pregnancy loss in past medical history and undifferentiated connective tissue dysplasia. Patients with chromosomal abnormalities, antiphospholipid syndrome, female genital abnormalities and male factor were excluded from the research. The fibrin plate method was used for estimating fibrinolytic activity (FA) in the biopsy material collected, magnesium ion concentration being determined through the method of wet combustion in nitric acid with further measurement. The diagnosis of UCTD was verified by using the method of Milkovskaya-Dimitrova and Karkashev. The endometrium in women suffering from a miscarriage and UCTD is characterized by decreased fibrinolytic activity and increased concentration of magnesium ions while these data are not contingent on UCTD manifestation rate. After relevant rehabilitation actions including the treatment with medications containing succinic acid and chondroitin sulfate have been carried out, the magnesium ion concentration in endometrium returns to normal and fertility in women increases: due to additional treatment, pregnancy is by 14,9% more likely to be followed by delivery at term.

Keywords: Undifferentiated dysplasia of connective tissue, recurrent pregnancy loss, fibrinolytic activity, endometrium, magnesium.

Недифференцированной дисплазии соединительной ткани в последнее время отводится значительная роль в формировании многих патологических процессов в организме

человека [2; 9]. Доказана её роль в развитии патологии верхних дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной системы [2].

В последнее время в литературе появились сведения о значении патологии соединительной ткани в развитии гестационного процесса [1; 6]. Активно обсуждаются проблемы наследственных аномалий и заболеваний соединительной ткани [2] и их влияние на формирование и течение патологических процессов в период беременности [1; 6]. Однако исследования, посвященные изучению сочетания НДСТ и беременности, крайне ограничены и освещают лишь некоторые аспекты этой проблемы. В литературе встречаются в основном данные о патологии клапанного аппарата сердца у беременных. Внутри самой проблемы «НДСТ и беременность» содержится еще множество несогласованных вопросов: нет единого мнения по оценке клинических проявлений НДСТ у беременных этой группы, не всегда в достаточном объеме используются современные возможности лабораторно-диагностических методов исследования. Остается также открытым вопрос о необходимости лечения беременных с НДСТ. Кроме того, нет достаточной доказательной базы эффективности и безопасности фармакотерапии в период гестации.

В то же время генерализованный характер поражения соединительной ткани отражается на развитии органов репродуктивной системы, что в дальнейшем провоцирует появление ряда акушерских проблем [1; 6]. Наличие НДСТ следует рассматривать как фактор риска развития акушерских осложнений. Так, у женщин с НДСТ значительно чаще развиваются такие осложнения беременности, как невынашивание и преждевременные роды, кровотечения послеродового и послеродового периодов [1; 6]. У данной группы беременных чаще встречается гестоз, родовой травматизм (разрывы промежности и влагалища), а также плацентарная недостаточность [1; 6]. В общей совокупности у женщин с НДСТ при беременности осложнения развиваются значительно чаще — в 87,5% против 53,3% у соматически здоровых ($p < 0,001$) [Клеменов А.В. и соавт., 2005].

Заболеваемость новорожденных от матерей с НДСТ достаточно высокая, многие из них рождаются маловесными. В исследованиях показано, что у новорожденных в группах женщин с НДСТ с высокой частотой встречались врожденные аномалии развития, причем у каждого пятого ребенка это был порок сердца [1].

Однако влияние НДСТ на течение беременности в ранние сроки не изучено, в исследованиях лишь констатировался факт учащения невынашивания у женщин с НДСТ, объясняя эти процессы развитием ИЦН [4].

Одной из важнейших составляющих гестационного процесса является эндометрий, от состояния которого с самых ранних этапов зависит успешное протекание всей беременности [5; 10]. Детально изучены состояние локального иммунитета слизистой оболочки,

воспалительные и эндокринные влияния на течение гестационного процесса, показана их роль в патогенезе невынашивания беременности [5; 10]. В то же время влияние НДСТ на репаративные процессы в слизистой оболочке полости матки не изучены.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 160 женщин. Были сформированы следующие клинические группы: контрольная (n=30) - женщины без репродуктивных потерь, обратившиеся с целью подбора метода контрацепции. Группа сравнения (n=57) – женщин с привычным невынашиванием беременности на ранних сроках в анамнезе без признаков НДСТ, поступающие на обследование и стандартную предгравидарную подготовку. Основная группа (n=73) – женщины с привычным невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе и признаками НДСТ, поступающие на обследование и предгравидарную подготовку. Внутри данной группы были сформированы две подгруппы: 1-я – 37 женщин, получавших стандартную предгравидарную подготовку; 2-я – 36 женщин, получавших дополнительно к стандартной терапии ремодуляторы соединительной ткани (Янтарная кислота в дозе 200 мг в сутки, Хондроитин сульфат в дозе 1000 мг в сутки в I фазу цикла, в течение трех месяцев).

Критерии включения в группы исследования: наличие двух и более выкидышей ранних сроков (до 12 недель) в анамнезе, преимущественно инфекционного генеза и имеющие признаки НДСТ (плоскостопие, расширение вен, гипермобильность суставов, патология органа зрения, деформации грудной клетки и/или позвоночника, увеличенная растяжимость и дряблость кожи, длинные тонкие пальцы, аномалии ушных раковин и зубов, преходящие суставные боли, вывихи и подвывихи суставов, грыжи, искривление носовой перегородки).

Критериями исключения женщин из групп исследования были хромосомные аномалии, антифосфолипидный синдром, пороки развития гениталий, мужской фактор.

Материалом для исследования у пациенток служили: периферическая венозная кровь, биоптаты эндометрия.

Концентрацию ионов магния в тканях исследовали методом мокрого озоления в концентрированной азотной кислоте с последующим колориметрированием на аппарате Micro Vitalab фирмы Merck с использованием реакции с ксилидиловым синим.

Фибринолитическая активность тканей определялась методом фибриновых пластинок [Т. Astrup, S. Mullertz, 1952].

НДСТ диагностировалась по классификации Т. Милковской-Димитровой и А. Каркашева (1985) [3]: легкая степень — при регистрации двух главных признаков; средняя — при выявлении трех главных и двух второстепенных, либо четырех главных и одного второстепенного; выраженная — при наличии пяти и более главных признаков и трех

второстепенных.

Средний возраст обследованных женщин контрольной группы составил $31,9 \pm 1,2$ года, основной — $31,9 \pm 0,6$ года и группы сравнения $29,21 \pm 0,74$. По характеру становления менструальной функции значимых различий между группами не отмечалось. Средний возраст менархе — $13,4 \pm 0,2$ года в контрольной группе, $13,4 \pm 0,17$ года в основной и $13,16 \pm 0,21$ года в группе сравнения, что соответствует популяционным показателям. Менструальная функция в виде регулярных менструальных циклов продолжительностью от 21 до 35 дней отмечалась у 98,6% женщин основной группы со средней длительностью менструального цикла $28,3 \pm 0,21$ дня, у 92,9% женщин группы сравнения, со среднегрупповой длительностью менструального цикла $28,2 \pm 0,37$ дня, у 100% женщин контрольной группы, со среднегрупповой длительностью менструального цикла $28,4 \pm 0,3$ дня ($p > 0,05$). Лишь у 1,4% пациенток основной группы и 3,5% пациенток группы сравнения были циклы по типу опсоменореи с длительностью от 36 до 42 дней, в среднем составив $38,5 \pm 0,34$ дня ($p > 0,05$).

Длительность менструального кровотечения не превышала 7 дней у всех женщин основной группы и контрольной группы. Лишь у 3,5% женщин группы сравнения менструации носили характер меноррагий, их длительность превышала 7 дней и составила в среднем соответственно $8,5 \pm 0,27$ дня ($p > 0,05$).

По структуре гинекологической патологии группы отличались: частота хронического эндометрита в основной группе составила 63,8%, в группе сравнения 75,4%, тогда как у женщин контрольной группы достоверно реже 13,3% ($p < 0,001$).

По структуре экстрагенитальной патологии основную группу отличает от группы сравнения и контрольной группы большая частота встречаемости патологии сердечно-сосудистой системы, хронического пиелонефрита, ОРВИ, операций и аллергии в как в анамнезе, так и при обследовании.

Полученные результаты. У женщин контрольной группы средний показатель ФА в эндометрии составил $139,9 \pm 39,0$ мм², с колебаниями индивидуальных значений от 28,26 мм² до 626,4 мм². Причём в 66% наблюдений эти значения не снижались ниже 43,96 мм².

В группе сравнения средний показатель ФА в эндометрии составил $56,1 \pm 3,65$ мм², что значительно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$), с колебаниями индивидуальных показателей от 23,55 мм² до 94,2 мм². В 59,65% наблюдений показатели ФА попадали в границы, характерные для группы контроля. В остальных случаях ФА не достигала нижнего предела группы контроля.

В основной группе средний показатель ФА эндометрия составил $15,56 \pm 0,8$ мм², что значительно ниже аналогичного показателя как группы контроля ($p < 0,001$), так и группы

сравнения ($p < 0,01$). Индивидуальные показатели колебались в пределах от 7,06 мм до 28,26 мм, причём в пределы, характерные для группы контроля, попадало лишь 8,22% наблюдений, что значительно ниже, чем аналогичный показатель в группе сравнения ($p < 0,05$) и в группе контроля ($p < 0,001$).

Связи с выраженностью НДСТ и ФА эндометрия выявлено не было. Так, средний показатель ФА эндометрия у женщин с НДСТ лёгкой степени составил $15,2 \pm 1,13$ мм², средней степени тяжести – $16,5 \pm 1,4$ мм², тяжелой степени – $14,0 \pm 1,9$ мм². При всех степенях тяжести индивидуальные значения были в пределах от 7,06 мм² до 28,26 мм² и не носили достоверной разницы ($p > 0,5$).

В сыворотке крови аналогичных изменений не наблюдалось. Так, в группе контроля средний показатель ФА сыворотки крови составил $11,7 \pm 0,5\%$, с колебаниями индивидуальных показателей от 9 до 13%. В группе сравнения аналогичный показатель был – $11,2 \pm 0,4\%$, с колебаниями от 8 до 14%. В основной группе – $11,5 \pm 0,3\%$ с колебаниями от 8 до 14%.

Средний показатель содержания магния в эндометрии в контрольной группе составил $0,02 \pm 0,003$ моль/л, с колебаниями индивидуальных значений от 0,002-0,06 моль/л.

В группе сравнения средний показатель магния в эндометрии составил $0,04 \pm 0,014$ ммоль/л, что сопоставимо с группой контроля, с колебаниями индивидуальных показателей от 0,004 до 0,21 моль/л. За пределами показателей, характерных для группы контроля, лежало 7% наблюдений.

В основной группе средний показатель магния эндометрия составил $0,06 \pm 0,01$ ммоль/л, что сопоставимо с группой сравнения, однако существенно выше аналогичного показателя группы контроля ($p < 0,05$). Индивидуальные показатели колебались в пределах от 0,007 до 0,24 ммоль/л. В 15% наблюдений содержание магния превышало показатели группы контроля.

При анализе связи с содержанием магния в эндометрии, степенью выраженности НДСТ связи не получено.

В группе женщин, получавших стандартную предгравидарную подготовку, у 37,8% женщин было отмечено улучшение течения беременности, у 16,2% беременность прервалась в первом триместре, а у 45,9% женщин беременность не наступила. В группе женщин, получавших дополнительно к стандартной подготовке ремодуляторы соединительной ткани, было отмечено, что у 52,7% женщин беременность протекала благоприятно, у 11% прервалась в первом триместре, а у 36,1% женщин беременность не наступила. При оценке полученных результатов было получено, что у женщин после дополнительного лечения на 14,9% случаев улучшается течение беременности в виде её

донашивания до срока своевременных родов, в отличие от женщин, не получавших ремодуляторы соединительной ткани ($p < 0,05$).

Обсуждение полученных результатов. Недифференцированную дисплазию соединительной ткани рассматривают на сегодняшний момент как основу формирования многих патологических процессов в организме человека, в том числе и в органах репродуктивной системы [1; 2; 6]. Показана чёткая связь наличия НДСТ и развития аномалий развития и положения гениталий, угрозы прерывания и недонашивания беременности истмико-цервикальной недостаточности [1; 2; 4; 6]. Логично предположить, что слизистая оболочка матки не может не отреагировать изменениями своих характеристик на наличие НДСТ. Так, наши исследования показали, что у женщин с НДСТ и невынашиванием беременности в анамнезе изменяются такие важные биохимические показатели ткани эндометрия, как фибринолитическая активность (ФА) и содержания ионов магния. Наличие НДСТ приводит к угнетению ФА и повышению ионов магния. Как известно, ФА в эндометрии отвечает за адекватность инвазии ворсин хориона в децидуальный эндометрий и тем самым определяет формирование полноценной плаценты в последующем [8]. Угнетение ФА при наличии НДСТ может способствовать формированию неполноценной инвазии с самых ранних сроков беременности и тем самым способствовать развитию и прогрессированию угрозы прерывания беременности в ранние сроки. К тому же угнетение ФА на местном уровне может приводить к неадекватному отложению избыточного количества фибрина в межворсинчатых пространствах, а избыток фибрина в формирующемся плацентарном ложе, по данным литературы, является одним из механизмов прекращения беременности в ранние сроки [8].

Вторым важным изменением биохимии эндометрия было повышение содержания ионов магния. Причём наибольшей выраженности эти сдвиги достигали именно у женщин с НДСТ. На первый взгляд, это несколько противоречит данным литературы, где констатируется факт, что НДСТ сопровождается магниевым дефицитом [7]. Однако это дефицитное состояние оценивалось по показателям магния системного уровня либо исследовалась концентрация данного иона в эритроцитах [7]. В то же время есть указания в литературе, что в женском организме ионы магния подвергаются депонированию в тканях [7]. По-видимому, эндометрий и является одним из таких депо в организме. На первый взгляд, эти результаты могли бы послужить обоснованием применения магния в предгравидарной подготовке. Однако, оценивая полученные результаты, видно, что именно повышенные концентрации магния сопровождают потерю беременности. Кроме этого, при введении в курс предгравидарной подготовки ремодуляторов соединительной

ткани (Янтарная кислота в дозе 200 мг в сутки, Хондроитин сульфат в дозе 1000 мг в сутки в I фазу цикла, в течение трех месяцев) происходило снижение содержания магния до его уровня, характерного для здоровых фертильных женщин (группа контроля). И, как показали отдаленные результаты, именно у этих женщин последующая беременность протекала без признаков угрозы прерывания. Эти результаты ставят под сомнение использование препаратов магния в предгравидарной подготовке.

Таким образом, эндометрий у женщин с НДСТ претерпевает существенные изменения по своим биохимическим параметрам, что может служить усугубляющим фактором при развитии угрозы прерывания беременности.

Список литературы

1. Анастасьева В.Г. Акушерские осложнения и особенности здоровья новорожденных у женщин с некоторыми проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани / В.Г. Анастасьева, Л.Н. Щеткина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2009. – № 4. – С. 5–9.
2. Богомолова И.К. Дисплазия соединительной ткани / И.К. Богомолова, Н.В. Левченко // Забайкальский медицинский вестник. – 2010. – № 2. – С. 46–50.
3. Милковска-Димитрова Т., Каркашев А. Врозна съединителнотъканна малотойност у децата. – София, 1987.
4. Кох Л.И. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности / Л.И. Кох, Л.П. Назаренко, Ж.В. Цуканова и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. - № 4 (2). – С. 74-76.
5. Казачков Е.Л. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки матки у женщин с синдромом потери беременности ранних сроков инфекционного генеза // Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, В.Л. Коваленко и др. // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 1. – С. 23–26.
6. Керимкулова Н.В. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – Т. 16., специальный выпуск. - С. 40 – 41.
7. Николенко Л.А. Еще раз про магний / Л.А. Николенко, Е.С. Головнева, Д.И. Алехин и др.// Проблемы репродукции. – 2011. - № 4. – С. 23 – 26.
8. Пшеничникова Т.Б. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом / Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева Е.Б., Дониная Е.В. и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 35 – 43.

9. Cully M. Connective tissue diseases: Interstitial lung disease treated with mycophenolate mofetil / M. Cully // Nat Rev Rheumatol. — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 198. No abstract available.

10. Patel B.G. Clinical assessment and management of the endometrium in recurrent early pregnancy loss / B.G. Patel, B.A. Lessey // Semin Reprod Med. —2011. — Vol. 29(6). — P. 491—506.

Рецензенты:

Бойко Е.Л., д.м.н., с.н.с. отдела акушерства и гинекологии, ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, г. Иваново.

Парейшвили В.В., д.м.н. профессор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «Ивановский НИИ МиД им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, г. Иваново.