

Ковалёв В.В., Забродина Е.С.

## Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздравсоцразвития России, г.Екатеринбург

*Kovalev V.V., Zabrodina E.S.*

### The significance of connective tissue dysplasia in the development of cervical incompetence

#### Резюме

Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности изучено у 100 беременных на сроке 16-24 недель. Исследовали анамнез, данные объективного осмотра и физикального обследования. Значение дисплазии соединительной ткани подтверждено наличием стигм и заболеваний с дисплазией соединительной ткани.  
**Ключевые слова:** беременность, истмико-цервикальная недостаточность, дисплазия соединительной ткани

#### Summary

100 pregnancy women at 16-24 weeks gestations were examined to study significance of connective tissue dysplasia in the development of cervical incompetence. Data of objective examination, anamnesis, physical examination. The role of connective tissue dysplasia was firmied by presence its markers, loss of weight, diseases with connective tissue dysplasia.  
**Key words:** pregnancy, cervical incompetence, connective tissue dysplasia

#### Введение

Проблема невынашивания беременности является одной из актуальных в современном акушерстве, так как не только влечет за собой нарушение репродуктивной функции женщины, но и оказывает отрицательное влияние на рождаемость, обуславливая значительное повышение уровня перинатальной смертности и заболеваемости новорожденных в раннем неонатальном периоде [1]. Несмотря на многофакторность этиологии невынашивания, одной из ведущих причин, вызывающих прерывание беременности во втором триместре, является истмико-цервикальная недостаточность [2,3]. Частота данной патологии колеблется от 0,2 до 65 % [4]. Сроки прерывание беременности с истмико-цервикальной недостаточностью, по данным литературы, варьируются от 10 до 28 недель, чаще всего в 16-20 недель.

Palmer R., Lacomme M. в 1948г. впервые выдвинули истмико-цервикальную недостаточность шейки матки как причину самопроизвольного выкидыша. С тех пор опубликовано много научных работ, посвященных изучению этиологии, диагностике, лечению, профилактике истмико-цервикальной недостаточности шейки матки при беременности.

По современным представлениям, в основе неполноценности внутреннего зева могут лежать 3 фактора: органический, функциональный и врожденный [5].

Органическая ИЦН возникает при травматических повреждениях [6,7]. Функциональная недостаточность связана преимущественно с инфантилизмом, гипоплазией матки, гиперандрогенией [8,9].

Принимая во внимание, что в шейке в отличие от дна матки преобладает соединительная ткань (коллагеновые волокна имеют значение в механизме размягчения, укорочения, сглаживания и раскрытия шейки матки в родах), в последнее время нарушение её состоятельности (особенно у первобеременных) рассматривается с точки зрения недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [10]. Под термином «дисплазия соединительной ткани» подразумевается аномалия тканевой структуры, проявляющаяся в снижении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения. Клинически это состояние проявляется изменением механических свойств, «слабостью» соединительной ткани большинства органов и систем. Однако эти работы единичны и касаются соматической патологии. Данных о роли НДСТ в развитии истмико-цервикальной недостаточности нет.

Диагноз истмико-цервикальной недостаточности чрезвычайно труден, т. к. до настоящего времени нет диагностических тестов, которые могли бы достоверно определить наличие её как во время, так и вне беременности. Авторами учитывались анамнестические данные, результаты общеклинического обследования, функциональной диагностики, гормональных отклонений, инфекционных факторов, проводились радионуклидное, радиологическое, ультразвуковое, доплерометрическое исследования. Все исследования были направлены на раннюю диагностику и в последующем своевременное лече-

ние истмико-цервикальной недостаточности. Однако ни один из них не несет полной диагностической информации. Обычно диагноз ставится ретроспективно, основываясь на предшествующих потерях беременности во втором и третьем триместрах [11].

Во время беременности контроль над шейкой матки и диагностику истмико-цервикальной недостаточности в основном осуществляют путем бимануального исследования. С широким внедрением эхографии расширились диагностические возможности динамического наблюдения за состоянием шейки матки [12,13]. Однако и здесь много противоречий. Что касается причины возникновения истмико-цервикальной недостаточности, то и этот вопрос до конца не решен. Истмико-цервикальная недостаточность объясняется как врожденной, так и приобретенной патологией, и роль дисплазии соединительной ткани как причины истмико-цервикальной недостаточности практически совсем не изучена. Все выше перечисленное указывает на актуальность проблемы, которая далека до завершения и требует более глубокого исследования.

## Материалы и методы

Проведено сплошное когортное исследование 100 женщин в возрасте от 18 до 38 лет с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

Критериями включения являлись:

- наличие симптомов угрозы прерывания беременности;
- признаки ИЦН при влагалищном и ультразвуковом исследовании;
- наличие общих заболеваний и заболеваний, имеющих отношение к дисплазии соединительной ткани (вегетососудистая дистония, варикозная болезнь, миопия, астигматизм, эзофагит, хронический гастрит, хронический холецистит, хронический колит, хронические бронхолегочные заболевания, хронический пиелонефрит, нефроптоз, остеохондроз, сколиоз и др).

- наличие стигм дисэмбриогенеза в виде отклонений в физическом развитии, скелетных аномалий, признаков поражения кожи.

Критериями исключения являлись тяжелая соматическая патология у женщин, аборт в ходу, многоплодная беременность.

Для определения значимости проявлений ДСТ (дисплазия соединительной ткани) у беременных с ИЦН была набрана группа контроля, которую составили 50 пациенток без ИЦН такого же возраста и срока беременности, что и в основной группе.

Клинико-лабораторное обследование включало в себя - общий анализ крови с формулой, оценка системы гемостаза с агрегацией тромбоцитов, определением АЧТВ, РМФК, фибриногена, Д-димеров, тромбинового времени, протромбина, МНО, антипротромбина III.

Наряду с этим проводилось определение продуктов деградации коллагена методом ИФА: гиалуроновой кислоты и с-концевых телопептидов.

Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

Детские инфекционные заболевания (ветряная оспа, гепатит А, корь, коревая краснуха, скарлатина, инфекционный паратиф) перенесли 71,3% обследованных. Моноинфекция отмечалась в 64,0% случаев, микст-инфекция - в 36,0%. Экстрагенитальная патология (заболевания органов дыхания, сердца, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, мочевыделительной системы) была выявлена у 77,7% женщин, в том числе имеющая отношение к патологии соединительной ткани - у 51,4%.

Средний возраст наступления менархе у пациенток с ИЦН составил (13,3±1,4) года. Позднее становление менструации (в 15 и старше) отмечено в 15,6% случаев. Менструации были болезненными у 28,2% пациенток, обильными у 14,3%.

Половой жизнью в 15-18 лет начали жить 75,3% обследованных, два и более половых партнеров имели 84,6%, не использовали контрацепцию 61,0% женщин.

Гинекологическая патология была представлена воспалительными заболеваниями органов малого таза в 29,7% случаев, эктопией шейки матки в 35,8% (лечение методом диатермоэлектрокоагуляции осуществлялось у 24,5%), нарушением менструального цикла в 1,7%, патологией эндометрия в 1,0%, кистами яичника в 9,5%, бесплодием в 4,4% случаев.

Первобеременных было 29,7% пациенток, повторнобеременных - 70,3%. Аборты в анамнезе имели 43,8% женщин, из них различные постабортные осложнения (эндометрит, перфорация матки, повторное выскабливание полости матки) перенесли 11,5%. Выкидыши в анамнезе имели место у 17,9% обследованных, замершая беременность у 8,1%. Преждевременные роды были у 4,4% пациенток. Причинами прерывания предыдущих беременностей, по данным анамнеза, послужили: ИЦН - 33,3%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - 13,9%, инфекция - 11,15%.

Срочные роды в анамнезе были у 36,1% женщин, из них с диагнозом ИЦН у 13,1%. Течение предыдущих беременностей у обследованных пациенток осложнилось преждевременным излитием вод в 8,2% случаев, быстрыми и стремительными родами в 14,0%, слабостью родовой деятельности в 8,4%, разрывами мягких тканей, эпизиотомией в 12,1%, преждевременной отслойкой плаценты 2%, гипотоническим кровотечением в 5% случаев.

Наличие в анамнезе указаний на экстрагенитальную патологию, имеющей отношение к слабости соединительной ткани, поздние менархе, полименорею, выкидыши, осложненное течение предыдущих беременностей и родов говорит о проявлениях ДСТ.

Одним из важных критериев диагностики ДСТ служит определение маркеров дисэмбриогенеза. У обследованных беременных с ИЦН маркеры ДСТ характеризовались значительной вариабельностью. Чаще всего встречались такие, как нарушение прикуса - 21,9% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ), приращенная мочка уха - 23,4%, плоскостопие - 17,2%, хронический тонзиллит - 15,6% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ), миопия - 28,1%, хрони-

ческий холецистит 34,3%, гастродуоденит – 32,8%, запоры – 17,2%, варикозная болезнь – 17,2%, головные боли – 17,2% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ), сколиоз – 20,3% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ), боли в суставах – 23,4% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ).

При лабораторных исследованиях было изучено состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Выявлено нарушение агрегационной способности тромбоцитов – у 34,3% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ), снижение фактора Виллебранда – у 23,5% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ), и гиперкоагуляцию – у 32,5% (в группе контроля 0%,  $p < 0.05$ ).

По результатам биохимического исследования было выявлено, что уровень продуктов распада коллагена значительно больше у женщин с ИЦН, чем у здоровых. И так к середине беременности уровень с-концевых телопептид и гиалуроновой кислоты основной группы составил ( $8,5 \pm 5,0$  против  $2,34 \pm 0,35$ ;  $p < 0,05$ ), к сроку доношенной беременности ( $21,76 \pm 9,2$  против  $2,91 \pm 0,27$  в контроле;  $p < 0,05$ ).

К факторам риска возникновения истмико-цервикальной недостаточности помимо традиционно известных (травматическое повреждение шейки матки при предыдущих беременностях и родах; инфекция половых органов; гормональные изменения) отнесена экстрагенитальная патология и дисплазия соединительной ткани.

Результаты данного исследования показали, что дисплазия соединительной ткани играет важную роль в формировании истмико-цервикальной недостаточности, что подтверждается наличием стигм дисэмбриогенеза и заболеваний, имеющих отношение к патологии соединительной ткани, расцененные нами как её маркёры (5 и более у 42,2%), а также увеличением продуктов распада коллагена методом ИФА.

## Выводы

Таким образом, методы диагностики истмико-цервикальной недостаточности при дисплазии соединительной ткани, включающие жалобы, оценку состояния шейки матки по данным влагалищного и ультразвукового исследований, определение урогенитальных инфекции, следует дополнять выявлением продуктов деградации коллагена – гиалуроновой кислоты и с-концевых телопептидов, что является маркером при данной патологии. ■

*Ковалёв В.В. – директор ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Забродина Е.С. – врач акушер-гинеколог, заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку – Забродина Евгения Сергеевна, заочный аспирант ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 1, 8(343) 371-52-74, e-mail: omm@k66.ru*

## Литература:

1. Абрамченко В.В. Функциональная истмико-цервикальная недостаточность и её терапия дюфастоном в амбулаторных условиях. Журнал акушерства и женских бол. 1999; 2:15-3.
2. Бернат В.Ф. Клинико-диагностические исследования репродуктивной системы женщин с истмико-цервикальной недостаточностью. Акуш. и гин. 2008; 25 - 27.
3. Бодяжина В.И. Привычный выкидыш. Москва; 2000.
4. Бондаренко И.Г. Биохимические показатели метаболизма костной ткани. Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза. Москва; 2006.
5. Булиенко С.Д. Невынашивание и перенашивание беременности. Акуш. и гин. 2009; 6:9-13.
6. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М: Триада-Х; 2002.
7. Сидельникова В.М. Проблема ранних потерь беременности. VIII Всер. н. форум « Мать и дитя ». М: 2006; 239-40.
8. Beighton P., Crahame R., Bird H. Hypermobility of joints. London, Berlin, New York 1990; 182.
9. Bruckner-Tuderman L. Hereditary Skin diseases of anchoring fibrils J Dermatol Sci 1999; 9-13.
10. Burrows N.P. the molecular genetics of the Ehlers-Danlos syndrome Clin Exp Dermatol 1999. Byers P.H. Pyeritz R.E. Uitto J. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue Matrix 1992; 182.
11. Calvert G.T., Shore E.M. Human leukocyte antigen B27 allele is not correlated with fibrodysplasia progressive Clin Orthop 1998; 106.
12. Schievink W. I. Wijdicks E. F. Michels V.V. et al. Heritable connective tissue disorders in cervical artery dissections, a prospective study Neurology 1998. Sorokin V. Johnson V. Rogovski N. et al. Obstetric and gynecologic dysfunction in the Ehlers-Danlos syndrome. J Reprod Med 1994.
13. Steinmann B. Royce P.M. Superti-Furga A. Connective Tissue and its Heritable Disorders Molecular, Genetic, and Medical Aspects Eds P.M. Royce, B. Steinmann New York 1993.