

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Т. В. Новицкая

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Цель исследования. Определить значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) как фактора риска осложнений беременности и родов.

Материал и методы. Проведено проспективное, когортное, рандомизированное, контролируемое исследование. С учетом критериев включения и исключения в исследование вошли 228 женщин в возрасте 18-42 года. Сформированы 2 группы. Основную группу составили 125 пациенток с малыми аномалиями развития сердца и не менее 4 признаков НДСТ. Группу сравнения составили 103 беременных без признаков НДСТ. Изучены особенности менструального цикла, течение беременности и родов и перинатальные исходы.

Результаты. Установлена роль НДСТ как фактора риска в развитии осложнений беременности и родов: наличие НДСТ повышает вероятность развития угрозы прерывания беременности в I триместре в 2,7 раза, во II и III триместрах – в 3,4 и 3,9 раза, соответственно. Среди беременных с проявлениями НДСТ вероятность развития плацентарных нарушений была на 227% (ДИ 172,6-281,4) выше, чем в контрольной группе.

Выводы. Раннее выявление признаков НДСТ и оптимизация ведения беременности и родов у пациенток с НДСТ будет способствовать улучшению перинатальных исходов.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани, беременность, роды, послеродовой период, малые аномалии развития сердца, плацентарные нарушения.

Для цитирования: Новицкая, Т. В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска гестационных осложнений / Т. В. Новицкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 6. С. 637-641. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-637-641>

Введение

Современные условия обуславливают актуальность проблемы ведения беременности у женщин с экстрагенитальной патологией. Отмечается высокая частота экстрагенитальной патологии у беременных, находящихся под амбулаторным наблюдением. По литературным данным, среди 1000 беременных женщин, находящихся на диспансерном учете в женской консультации, хронические экстрагенитальные заболевания имеются у 61,8%, причем у 51,9% – болезни внутренних органов, у 9,9% – других органов и систем (хирургические, офтальмологические, неврологические и т. д.) [1]. Часто патология разной системной принадлежности может иметь один генез – морфофункциональную неполноценность соединительной ткани. Актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в практике врача любой специальности обусловлена большой фенотипической разрозненностью, что усложняет диагностику патологического состояния, в некоторых случаях – тяжестью клинических проявлений, высоким риском осложнений при высокой распространенности данной патологии [2, 3]. Морфофункциональные изменения органов и систем существенным образом сказываются на течении процесса гестации, родов, послеродового, а также раннего неонатального периодов. Беременность может служить моделью для реализации прогрессивного течения дисплазии соединительной ткани: отмечается прирост количества признаков дисморфогенеза соединительной ткани и их усугубление [4, 5]. Дисплазия соединительной ткани – группа генетически и клинически полиморфных состояний, в подавляющем большинстве случаев клиницисты имеют дело с так

называемыми недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (НДСТ), распространенность которых в популяции достигает 80% [2, 6]. Согласно данным литературы, малые аномалии развития сердца – наиболее частый висцеральный маркер дисплазии у женщин репродуктивного возраста [3, 7]. Кроме того, формирование коллагена в системе «мать – плацента – плод» при нарушении механизма его формирования у женщины, несомненно, создает проблемы, поскольку незрелая плацентарная система не сможет способствовать развитию полноценной стромы, что влечет за собой формирование «незрелого» ребенка. Наличие этих осложнений во время беременности создает неблагоприятные условия для внутриутробного развития плода (нарушение маточно-плацентарного кровообращения и оксигенации плода), является предпосылкой для развития осложнений перинатального периода и, возможно, отражается на состоянии здоровья детей [7, 8].

Цель исследования – определить значение НДСТ как фактора риска осложнений беременности и родов.

Материал и методы

Для оценки влияния НДСТ на течение беременности и родов проведено проспективное, когортное, рандомизированное исследование. Обследованы 264 пациентки. Критерии включения в исследование: наличие малых аномалий развития сердца и не менее 4 признаков НДСТ. Критерии исключения: отказ от проведения дополнительных методов обследования, выбывшие из исследования по разным обстоятельствам.

Согласно критериям включения в исследование и исключения из него, нами наблюдались

228 женщин. Для оценки влияния НДСТ были сформированы 2 группы пациентов. Основную группу составили 125 пациенток, у которых на этапе обследования выявлены малые аномалии развития сердца и не менее 4 фенотипических признаков НДСТ. Группу сравнения составили 103 беременных без признаков НДСТ. Проведен анализ данных первичной медицинской документации (амбулаторно-поликлинической, индивидуальных карт беременной, историй родов). Изучены особенности менструального цикла (возраст менархе, длительность менструального цикла, длительность менструального кровотечения), проанализированы характер и наличие экстрагенитальной патологии, течение беременности и родов у пациенток обеих групп.

Полученные данные обработаны с использованием программ STATISTICA 10.0 для Windows серийный № AXAR207F394425FA-Q (StatSoft, Inc., США). Использовались методы непараме-

Таблица 1. – Характеристика менструального цикла обследованных групп (n=228), Me (25; 75)
Table 1. – Characteristics of the menstrual cycle of the examined groups (n=228), Me (25; 75)

Параметры	Контрольная группа (n=103)	Основная группа (n=125)	Уровень статистической значимости, p
Возраст наступления менархе (лет)	13 (13; 14)	14 (13; 14)	0,0002
Длительность менструального кровотечения (дни)	4,6 (4; 5)	5,1 (5; 5)	0,00062
Длительность менструального цикла (дни)	28 (28; 30)	30,0 (28; 30)	0,000009

трической статистики: расчет медианы (Me); 25, 75 перцентилей. Сравнение групп осуществлялось с использованием критерия Mann-Whitney U-test. Доверительный интервал (ДИ) рассчитывался для 95% вероятности. Сравнение долей осуществлялось методом углового преобразования Фишера (двусторонний критерий). Статистически значимым уровнем считали $p < 0,05$. Расчет влияния факторов риска выполнялся согласно требованиям доказательной медицины: рассчитывались риск развития осложнений при наличии и отсутствии факторов риска, абсолютная разность рисков (APR), относительный риск (RR), снижение относительного риска (RRR), шансы развития заболевания при наличии и отсутствии факторов риска, отношение шансов (OR), объяснимый или атрибутивный риск.

Результаты и обсуждение

Пациентки обследованных групп были сопоставимы по возрасту: возраст беременных основной группы составил 28 (24; 33) лет, контрольной группы – 28 (25; 31) лет, $p = 0,94$. Проведен анализ менструальной функции в обследованных группах согласно основным характеристикам менструального цикла. В таблице 1 представлены данные срока наступления менархе, длительности менструального цикла и менструального кровотечения.

Как следует из данных таблицы 1, обследованные группы были сопоставимы по возрасту. Характерно, что у женщин с НДСТ менархе наступало в более поздние сроки, длительность менструального кровотечения и длительность менструального цикла была большей, чем в контрольной группе. Соматическое здоровье пациенток отражено в таблице 2.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что у пациенток основной группы достоверно чаще выявлялась следующая патология: миопия, варикозная болезнь вен нижних конечностей и

Таблица 2. – Соматическое здоровье пациенток обследованных групп
Table 2. – Somatic health of patients of the examined groups

Параметры	Контрольная группа (n=103)			Основная группа (n=125)			P
	n	%	ДИ %	n	%	ДИ%	
Миопия	13	12,6	6,2-19,0	42	33,6	25,3-41,9	<0,001
Варикозное расширение вен вульвы	0	0	0	4	3,2	0,1-6,3	<0,007
Варикозное расширение вен нижних конечностей	4	3,9	0,2-7,6	17	13,6	7,6-19,6	<0,007
Бактериурия	1	1,0	0-2,9	5	4,0	0,6-7,4	<0,103
Хронич. пиелонефрит	2	1,9	0-4,5	7	5,6	1,6-9,6	<0,103
Киста почки	0	0	0	5	4,0	0,6-7,4	<0,002
Мочекаменная болезнь	1	1,0	0-2,9	2	1,6	0-3,8	<0,69
Нефроптоз 1 ст.	9	8,7	3,3-14,1	30	24,0	16,5-31,5	=0,001
Нефроптоз 2 ст.	0	0	0	6	4,8	1,0-8,5	<0,001
Гидронефроз 1 ст.	1	1,0	0-2,9	9	7,2	2,7-11,7	<0,009
Гастродуоденит	2	1,9	0-4,5	12	9,6	4,4-14,8	<0,008
Желчнокаменная болезнь	0	0	0	2	1,6	0,6-7,4	<0,002
Гипотиреоз	0	0	0	3	2,4	0-5,1	<0,019
Узловой зоб	3	2,9	0-6,1	2	1,6	0-3,8	<0,51

варикозное расширение вен вульвы. Значительно чаще у пациенток основной группы выявлены кисты почек, нефроптоз, причем нефроптоз 2 степени выявлен только у пациенток основной группы. Не установлено существенных различий в частоте мочекаменной болезни и узлового зоба у пациенток обследованных групп.

Таблица 3. – Риск угрозы прерывания беременности у пациенток обследованных групп

Table 3. – The risk of loss pregnancy in patients of the examined groups

Параметры	Угроза прерывания в I триместре	Угроза прерывания во II триместре	Угроза прерывания в III триместре	Истмико-цервикальная недостаточность
Риск развития при наличии факторов риска, %; ДИ	36,0 27,6-44,4	35,2 26,8-43,6	32,0 23,8-40,2	12,8 6,9-18,7
Риск развития при отсутствии факторов риска, %; ДИ	17,5 10,2-24,8	13,6 7,0-20,2	10,7 4,7-16,7	2,9 0,0-6,1
Абсолютная разность рисков АРР, %	18,5	21,6	21,3	9,9
Относительный риск ОР (RR)	2,06	2,59	2,99	4,39
Снижение относительного риска СОР (RRR)	-1,06	-1,59	-1,99	-3,39
Шансы развития заболевания при наличии факторов риска	0,56	0,54	0,47	0,15
Шансы развития заболевания при отсутствии ФР	0,21	0,16	0,12	0,03
Отношение шансов ОШ (OR)	2,7	3,5	3,9	4,9
Объяснимый или атрибутивный риск, %; ДИ	51,5 45,0-58,0	61,4 55,1-67,7	66,6 60,5-72,7	77,2 71,5-82,6

Таблица 4. – Особенности течения родов и послеродового периода у пациенток обследованных групп

Table 4. – Features of the course of labor and the postpartum period in patients of the examined groups

Факторы риска	Преждевременный разрыв плодных оболочек	Угрожающий разрыв промежности	Вызванная беременностью гипертензия	Вызванные беременностью отеки
Риск развития при наличии факторов риска, %; ДИ	28,8 20,9-36,7	16,0 9,6-22,4	12,8 6,9-18,7	9,6 4,4-14,8
Риск развития при отсутствии факторов риска, %; ДИ	8,8 3,3-14,3	13,6 7,0-20,2	4,9 0,7-9,1	4,9 0,7-9,1
Абсолютная разность рисков АРР	0,20	0,02	0,08	0,48
Относительный риск ОР (RR)	3,29	1,18	2,64	1,98
Снижение относительного риска СОР (RRR)	-2,29	-0,18	-1,64	-0,98
Шансы развития заболевания при наличии факторов риска	0,40	0,19	0,15	0,11
Шансы развития заболевания при отсутствии ФР	0,09	0,16	0,05	0,05
Отношение шансов ОШ (OR)	4,2	1,2	2,9	2,1
Объяснимый или атрибутивный риск, %; ДИ	69,7 63,7-75,7	15,0 10,4-19,6	62,1 55,8-68,4	49,5 43,0-56,0

Оценка частоты осложнений беременности отражена в таблице 3.

Таким образом (табл. 3), риск развития угрозы прерывания беременности при отсутствии НДСТ составил: в I триместре 17,5% (ДИ 10,2-24,8), во II триместре 13,6% (ДИ 7,0-20,2) и 10,7% (ДИ 4,7-16,7) – в третьем. При наличии синдрома НДСТ риск, соответственно, составил 36% (ДИ 27,6-44,4); 35,2% (ДИ 26,8-43,6) и 32,0% (ДИ 23,8-40,2). Как следует из данных таблицы 3, у женщин, имеющих признаки НДСТ, вероятность развития угрозы прерывания беременности в I триместре в 2,7 раза выше, чем у беременных в контрольной группе. Соответственно, риск развития угрозы прерывания беременности во II и III триместрах у пациенток с проявлениями НДСТ был в 3,4 и 3,9 раза выше, чем у беременных без НДСТ. Атрибутивный риск составил, соответственно, 51,4; 61,4 и 66,6%. Среди беременных с проявлениями НДСТ вероятность развития истмико-цервикальной недостаточности была в 4,89 раза выше по сравнению с женщинами в контрольной группе, атрибутивный риск равен 77,2%.

Особенности течения родов и послеродового периода у обследованных пациенток представлены в таблице 4.

Анализ данных, представленных в таблице 4, показал, что у пациенток в основной группе риск преждевременного разрыва плодных оболочек составляет 28,8%; ДИ 20,9-36,7, то есть наличие НДСТ увеличивает вероятность преждевременного разрыва

Таблица 5. – Плацентарные нарушения у пациенток обследованных групп**Table 5.** – Placental disorders in patients of the examined groups

Параметры	ПН	ПН компенсированная форма	ПН субкомпенсированная форма	ПН декомпенсированная форма	Синдром задержки роста плода	Маловодие
Риск развития при наличии ФР, %; ДИ	21,6 14,4-20,6	12,8 6,9-18,7	6,4 2,1-10,7	2,4 0,0-5,1	4,0 0,6-7,4	2,4 0,0-5,1
Риск развития при отсутствии факторов риска, %; ДИ	7,8 2,6-13,0	4,8 0,7-8,9	1,9 0,0-4,5	0,9 0,0-2,7	0,9 0,0-2,7	0,9 0,0-2,7
Абсолютная разность рисков APP	13,8	0,08	0,04	0,01	0,03	0,01
Относительный риск ОР (RR)	2,78	2,64	3,29	2,47	4,12	2,47
Снижение относительного риска СОР (RRR)	-1,78	-1,64	-2,29	-1,47	-3,12	-1,47
Шансы развития заболевания при наличии факторов риска	0,28	0,15	0,07	0,02	0,04	0,02
Шансы развития заболевания при отсутствии ФР	0,08	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01
Отношение шансов ОШ (OR)	3,3	2,9	3,5	2,5	4,3	2,5
Объяснимый или атрибутивный риск	64,0 57,8-70,2	62,1 55,8-68,4	69,7 63,7-75,7	59,5 53,1-65,9	75,7 70,1-81,3	59,5 53,1-65,9

плодных оболочек в 4,2 раза, атрибутивный риск составляет 69,7%. Вероятность развития вызванной беременностью гипертензии и отеков увеличивается в 2,9 и 2,1 раза, соответственно, атрибутивный риск вышеуказанных осложнений составляет 62,1 и 49,5%. Наличие НДСТ не влияет на угрозу возникновения разрыва промежности, атрибутивный риск составил только 15,0%.

Роль НДСТ в формировании плацентарных нарушений (ПН), синдром задержки роста плода, маловодия представлены в таблице 5.

Результаты, представленные в таблице 5, свидетельствуют о повышении риска формирова-

ния плацентарных нарушений у пациенток с НДСТ на 227% (ДИ 172,6-281,4), при этом наиболее высок риск развития субкомпенсированной формы (в 3,5 раза), менее велик риск развития компенсированной формы (на 187,7%), декомпенсированной формы (в 2,5 раза, 150,8%). Атрибутивный риск в данном случае составил 69,7; 62,1; 59,5%, соответственно. Риск формирования синдрома задержки роста плода при наличии НДСТ возрастает в 4,3 раза, атрибутивный риск при этом составляет 75,7% (ДИ 70,1-81,3). Необходимо отметить, что НДСТ, по нашим данным, не повышает риск развития многоводия, отношение шансов составило 1,1%. В то же время риск маловодия повышен в 2,5 раза, атрибутивный риск по формированию данной патологии составляет 59,5%; ДИ 53,1-65,9.

Заключение

Определена роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани как фактора риска в развитии осложнений беременности и родов: наличие НДСТ повышает вероятность развития угрозы прерывания беременности в I

триместре в 2,7 раза, во II и III триместрах – в 3,4 и 3,9 раза, соответственно. Среди беременных с проявлениями НДСТ вероятность развития плацентарных нарушений была на 227% (ДИ 172,6-281,4) выше, чем в контрольной группе.

Таким образом, раннее выявление признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани и персонализированный подход к ведению беременности и родов у данных пациенток будет способствовать снижению числа гестационных осложнений.

Литература

- Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. – Москва : Триада-Х, 2011. – 892 с. – edn: QLZKSJ.
- Кадурина, Т. И. Дисплазия соединительной ткани : руководство для врачей / Т. И. Кадурина, В. Н. Горбунова. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2009. – 704 с. – edn: QLTVMР.
- Земцовский, Э. В. Малые аномалии сердца и диспластические фенотипы / Э. В. Земцовский, Э. Г. Малев. – СПб., 2012. – 160 с. – edn: PXFBHN.
- Дисплазия соединительной ткани и ее влияние на женское здоровье / И. Ю. Ильина [и др.] // Opinion Leader. – 2020. – № 2 (31). – С. 76-79. – edn: CFFWSC.
- Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитии акушерских осложнений / И. В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 44-52. – edn: XGSEMV.
- Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани : национальные клинические рекомендации

- [Электронный ресурс] / [Е. Л. Трицветова [и др.]. – Минск, 2014. – 72 с. – Режим доступа: <https://clck.ru/333Qhu>. – Дата доступа: 15.12.2022.
7. Бадриева, Ю. Н. Особенности течения гестации у женщин с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Ю. Н. Бадриева // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 299. – edn: UDWXVF.
 8. Клеменов, А. В. Дисплазия соединительной ткани и беременность (обзор) / А. В. Клеменов, О. Н. Ткачева, А. Л. Верткин // Терапевтический архив. – 2004. – Т. 76, № 11. – С. 80-83. – edn: OJZSJT.
 5. Ignatko IV, Strizhakov LA, Martirosova AL, Polshina NI. Rol nedifferencirovannoj displazii soedinitelnoj tkani v razvitii akusherskih oslozhnenij [The role of the undifferentiated connective tissue dysplasia in development obstetric complications]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii* [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]. 2016;15(5):44-52. edn: XGSEMV. (Russian).
 6. Trisvetova EL, Tjabut TD, Nehajchik TA, Sevruk TV, Pimenova TN, Judina OA, Shishko VI, Shket AP. Diagnostika i lechenije nasledstvennyh i mnogofaktornyh narushenij soedinitelnoj tkani: nacionalnyje klinicheskiye rekomendacii [Internet]. Minsk; 2014. 72 p. Available from: <https://clck.ru/333Qhu> (Russian).
 7. Badrieva YuN. Osobennosti techenija gestacii u zhenshin s prolapsom mitral'nogo klapana na fone nedifferencirovannoj displazii soedinitel'noj tkani [Features of a current of a gestation at women with a prolapse of the mitralny valve against an undifferentiated displaziya of connecting tissue]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2015;(4):299. edn: UDWXVF. (Russian).
 8. Klemenov AV, Tkacheva ON, Vertkin AL. Displazija soedinitelnoj tkani i beremennost (obzor) [Dysplasia of connective tissue and pregnancy (review)]. *Terapevticheskii arkhiv* [Therapeutic archive]. 2004;76(11):80-83. edn: OJZSJT. (Russian).
 1. Shehtman MM. Rukovodstvo po ekstragenitalnoj patologii u beremennyh. Moskva: Triada-X; 2011. 892 p. edn: QLZKSJ. (Russian).
 2. Kadurina TI, Gorbunova VN. Displazija soedinitelnoj tkani. Rukovodstvo dlja vrachej. Sankt-Peterburg: ELBISPb; 2009. 704 p. edn: QLTVMF. (Russian).
 3. Zemcovskij JeV, Malev JeG. Malyje anomalii serdca i displasticheskiye fenotipy. Sankt-Peterburg; 2012. 160 p. edn: PXFBN. (Russian).
 4. Ilina IJu, Dobrohotova JuJe, Chikisheva AA, Chernogorova EA. Displazija soedinitelnoj tkani i jeje vlijanije na zhen-skoje zdorovje. *Opinion Leader*. 2020;2(31):76-79. edn: CFFWSC. (Russian).

References

UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYPLASIA AS A RISK FACTOR OF GESTATIONAL COMPLICATIONS

T. V. Novitskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Objective. To establish the value of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) as a risk factor for complications of pregnancy and labor.

Material and methods: A prospective, cohort, randomized, controlled trial was conducted. Taking into account inclusion and exclusion criteria, the study included 228 women aged 18-42 years. 2 groups have been formed. The main group was 125 patients. The comparison group was 103 pregnant women with no signs of undifferentiated connective tissue dysplasia. The features of the menstrual cycle, the course of pregnancy and childbirth and perinatal outcomes were studied.

Results. The role of UCTD is demonstrated as a risk factor in the development of pregnancy and childbirth complications: the presence of UCTD increases the likelihood of the threat of termination of pregnancy in the first trimester by 2.7 times, in the second and third trimesters by 3.4 and 3.9 times, respectively. Among pregnant women with manifestations of UCTD, the probability of developing placental disorders was 227% (CI 172.6-281.4) higher than in the control group.

Conclusion. Optimization of the management of the preconception period, pregnancy and childbirth in patients with UCTD will improve perinatal outcomes.

Keywords: undifferentiated connective tissue dysplasia, pregnancy, childbirth, postpartum period, minor heart abnormalities, placental disorders.

For citation: Novitskaya TV. Undifferentiated connective tissue dyplasia as a risk factor of gestational complications. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;22(6): 637-641. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-6-637-641>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторе / About the author
Новицкая Татьяна Валентиновна / Novitskaya Tatiana, e-mail: novitskaya77@mail.ru

Поступила / Received: 27.06.2022

Принята к публикации / Accepted for publication: 30.11.2022