

## РОЛЬ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ В РАЗВИТИИ АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Кудинова Е.Г.

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Институт медицины и психологии В.Зельмана,  
д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии

<https://orcid.org/0000-0002-1987-0343>

### Резюме

**Цель исследования:** анализ роли дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в формировании осложнений во время беременности и родов у женщин

**Материал и методы.** Использован анализ клинико-анамнестических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 503 беременных женщин: 272 беременные с ДСТ и 231 без ДСТ. Применена статистическая программа Statistica-10, дисперсионный анализ, U-критерий Манна-Уитни, Хи-квадрат Пирсона, t-критерий Стьюдента.

**Результаты исследования:** У женщин с ДСТ анамнез отягощён репродуктивными потерями. Характерной особенностью течения настоящей беременности, родов и послеродового периода у них оказалось частое возникновение угрозы невынашивания, преэклампсии и эклампсии, задержки внутриутробного развития плода и плацентарной недостаточности, а в родах и послеродовом периоде – маточных кровотечений. Установлены субъективные и объективные симптомы зрительных расстройств (мелькание «мушек», скотомы, фотопсии, диплопии) у беременных с ДСТ, сопровождающиеся гемокоагуляционными сдвигами. Параметры крови характеризовались у них укорочением АЧТВ, увеличением фибриногена ( $p < 0,01$ ) и РФМК плазмы крови ( $p < 0,002$ ), а биохимические – накоплением гомоцистеина крови, что отразилось на возникновении сосудисто-ишемических расстройств и акушерских осложнений.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, акушерские осложнения, миопия, глазное дно, фотопсии, скотомы, диплопии, невынашивание беременности, преэклампсия, эклампсия, плацентарная недостаточность, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)

## THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC COMPLICATIONS

Kudinova E.G.

Novosibirsk National Research State University, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology,  
Doctor of Medical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology

### Summary

**Purpose of the study:** analysis of the role of connective tissue dysplasia in the formation of complications during pregnancy and childbirth in women

**Material and methods.** An analysis of clinical, anamnestic, laboratory and molecular genetic data was used 503 pregnant women: 272 pregnant women with CTD and 231 without CTD. The statistical program Statistica-10, analysis of variance, Mann-Whitney U-test, Pearson's Chi-square were used, Student's t-test.

**Study results.** In women with CTD, the anamnesis is aggravated by reproductive losses. A characteristic feature of the course of this pregnancy, childbirth and the postpartum period was the frequent occurrence of the threat of miscarriage, preeclampsia and eclampsia, intrauterine growth retardation and placental insufficiency, and in childbirth and the postpartum period - uterine bleeding. Subjective and objective symptoms of visual disturbances (flickering of the "flickers", scotomas, photopsia, diplopia) in pregnant women with CTD, accompanied by hemocoagulation shifts have been established. Their blood parameters were characterized by a shortening of PTT, an increase in

fibrinogen ( $p < 0.01$ ) and blood plasma SFMC ( $p < 0.002$ ), and biochemical parameters - the accumulation of blood homocysteine, which was reflected in the occurrence of vascular ischemic disorders and the occurrence of obstetric complications.

**Key words:** connective tissue dysplasia, obstetric complications, myopia, fundus, photopsia, scotoma, diplopia, miscarriage, preeclampsia, eclampsia, placental insufficiency, activated partial thromboplastin time (PTT), fibrinogen, soluble fibrin-monomer complexes (SFMC)

**Актуальность.** Сохранение репродуктивного здоровья женщин с ДСТ является важной медико-социальной проблемой. Напряжение адаптационных механизмов и обменных процессов у беременных с ДСТ ассоциируется с нарушением коллагенообразования и тромбогенными событиями, реализуясь эпизодами тромбозов и ишемических проявлений в плацентарном русле [1,2,3].

Мониторинг состояния беременной и плода предполагает выявление симптомокомплекса осложнений беременности (невынашивание, преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность), указывающего на развитие критической ситуации. Со стороны центральной нервной системы при развитии ПЭ принято считать наличие головной боли и зрительных нарушений: фотопсии, «мелькание мушек перед глазами». Характерными диагностическими критериями считаются изменения глазного дна в виде отёка зрительного диска [1,3]. Игнорирование, запоздалое и неадекватное обследование без учета данных офтальмологического исследования и выявления нарушений в системе гемостаза служит причиной тяжелых, непрогнозируемых осложнений у беременных с ДСТ. Сохранение качества жизни с учетом диагностики и коррекции проявлений ДСТ позволяет улучшить исход при родоразрешении и во время оперативных вмешательств.

В настоящее время идентифицированы тромботические предикторы риска, протромбогенные аллельные мутации и полиморфизмы генов свёртывания крови, фибринолиза и нарушения обмена метионина у пациенток с ДСТ [1,2,3]. Между тем, соединительная ткань непосредственно участвует в осуществлении механизмов гемостаза и фибринолиза. Геномные и эпигеномные нарушения синтеза и метаболизма белков системы гемостаза обуславливают изменения гемостатического и фибринолитического звена крови, протромбогенные эффекты эндотелия кровеносных сосудов и снижение антикоагулянтной защиты, которые усугубляются при беременности, отражая активацию внутрисосудистого тромбогенеза [1,2,3,6]. В патогенезе плаценти-ассоциированных осложнений важную роль играет ограничение ремоделирования и тромбообразование в миометриальных сегментах спиральных артерий [4,5], что влечёт за собой инициацию и развитие акушерских осложнений.

#### **Материалы и методы исследования**

Использован анализ клинико-anamnestических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 503 беременных женщин, имеющих и не имеющих проявления дисплазии соединительной ткани (ДСТ). С помощью акушерского, офтальмологического и лабораторного исследования изучен соматический, репродуктивный анамнез, особенности беременности и состояния органов зрения 272 женщин с ДСТ (Группа 1). Для сравнения обследовали 231 беременную без ДСТ (Группа 2). Систему гемостаза изучали по содержанию в плазме венозной крови с учетом скрининговых тестов фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Применён статистический анализ клинико-anamnestических данных, программа Statistica-10, дисперсионный анализ, U-критерий Манна-Уитни, Хи-квадрат Пирсона, t-критерий Стьюдента.

**Критерии включения:** беременность, дисплазия соединительной ткани, информированное добровольное согласие на обследование.

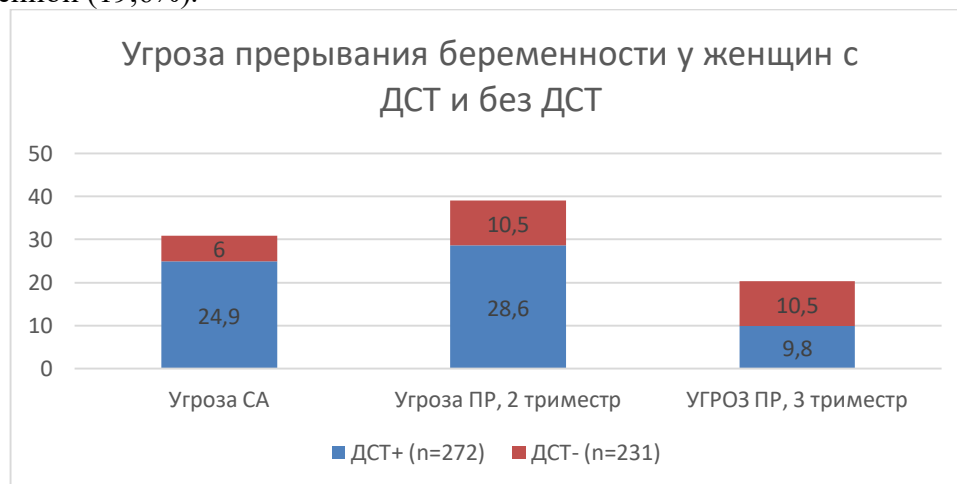
**Критерии исключения:** аутоиммунные заболевания при беременности, отсутствие информированного добровольного согласия на обследование.

## Результаты исследования. Особенности репродуктивного анамнеза

В ходе изучения анамнеза беременных установлено, что наиболее уязвимыми к репродуктивным потерям оказались женщины с ДСТ: каждая вторая пациентка имела отягощённый репродуктивными потерями анамнез (рис.1). Обращает внимание тот факт, что замершая беременность имела в анамнезе у каждой пятой беременной (16,7%) с ДСТ, ПЭ и заболеваниями органов зрения до беременности, тогда как у женщин без ДСТ ( $p < 0,01$ ) статистически реже (5,6%).

**Особенности течения беременности.** Женщины с ДСТ относятся к группе высокого риска патологии беременности за счёт невынашивания беременности в I и II триместре, неразвивающейся беременности, преэклампсии (ПЭ), кровотечений во время беременности и родов, аномалий родовой деятельности, неблагоприятных исходов беременности для женщины и плода в результате изменений в системе гемостаза [1,2]. Течение беременности, первых родов и послеродового периода у женщин с ДСТ отличалось высокой частотой вирусно-бактериального инфицирования генитального тракта: у каждой второй пациентки с ДСТ во время анализируемой беременности наблюдалась персистирующая бактериально-вирусная инфекция: вирусы простого герпеса 1 и 2 типа (Herpes simplex), цитомегаловирусы (Cytomegalovirus), урогенитальные хламидии (Chlamydia trachomatis).

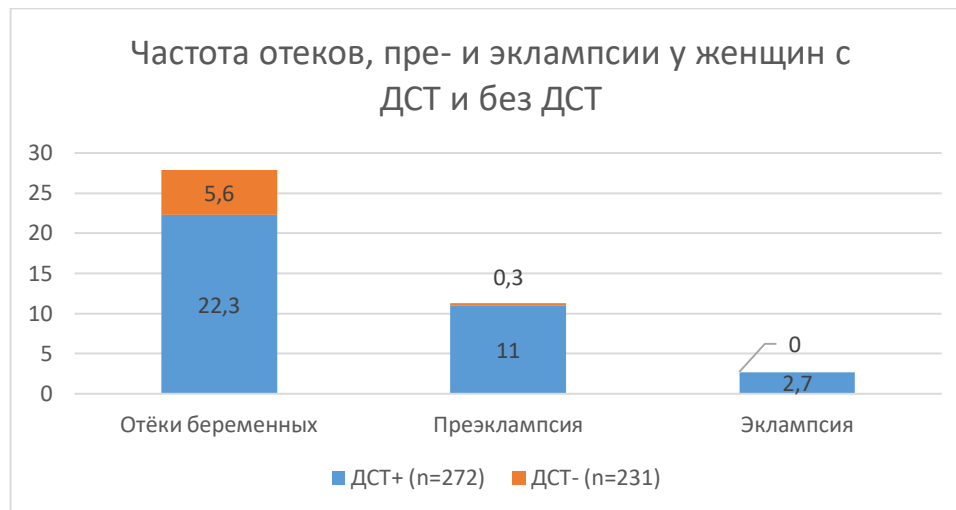
Наличие ДСТ у пациенток с инфекцией генитального тракта коррелировало с усилением агрегационной активности тромбоцитов крови, повышением фибриногена, протромбинового времени, растворимых фибрин-мономерных комплексов плазмы крови и было сопряжено в 5,4 раза с более частым инфицированием плаценты и плодных оболочек, развитием суб- и декомпенсированной плацентарной недостаточности у каждой пятой беременной (19,6%).



**Рисунок 1.** СА-самопроизвольный аборт, ПР-преждевременные роды

Различия достоверны у группах ДСТ и без ДСТ при  $p < 0,001$

**Особенности офтальмологического статуса.** Клиническими проявлениями одного из грозных осложнений беременности – ПЭ – со стороны центральной нервной системы принято считать наличие головной боли и зрительных нарушений: фотопсии, «мелькание мушек перед глазами». Характерными диагностическими критериями считаются изменения глазного дна в виде отёка зрительного диска [1]. В основе ПЭ лежит генерализованная дисфункция эндотелиоцитов, тромбоцитов и трофобласта [3]. Установлено, что у каждой девятой женщины с ДСТ ПЭ осложнила беременность (11,0%), что оказалось в 36,6 раз выше (рис.2) в сравнении с женщинами без ДСТ (0,3%). Кроме того, эклампсия диагностирована у 2,7% женщин с ДСТ, тогда как в группе без ДСТ отсутствовала.



**Рисунок 2** Различия статистически достоверны в группах сравнения ( $p < 0,001$ )

В ходе офтальмологического обследования, направленного на диагностику проблем со зрением у женщин с ДСТ установлены субъективные (помутнение зрения, фотопсии, наличие дефектов полей зрения, скотомы (слепой участок в поле зрения) и диплопия (двойное зрение), а также объективные симптомы зрительных расстройств (изменения глазного дна), сопровождающиеся нарушениями в системе гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляционными нарушениями и признаками угнетения фибринолиза, [1,2,3].

По данным авторов [3], повышенное кровяное давление, сопровождающее осложнённое ПЭ течение беременности, вызывает необратимое повреждение микроструктуры сетчатки. У подавляющего большинства пациенток с ПЭ (до 40-100%) развивается сужение артериол сетчатки [4,5,6], снижение соотношения артериол к венам и внутриретиальные кровоизлияния. Наиболее распространенным осложнением со стороны органов зрения у женщин с ПЭ и эклампсией является ретинопатия.

Пациентки с ПЭ и миопией, как одним из проявлений ДСТ, имели высокую частоту зрительных расстройств во время беременности, что отражало клинические проявления сосудистой ишемии. Субъективно пациентки с ДСТ и ПЭ предъявляли в трети случаев жалобы ( $p < 0,0043$ ) на «мелькание мушек», фотопсии, скотомы и диплопии, ухудшение дальнего зрения и диплопию (33,3%). Характерно, что пациенток с исходными до беременности зрительными нарушениями, ДСТ и субъективными жалобами отличали в III триместре изменения глазного дна ( $p < 0,01$ ), констатируемые офтальмологом (33,3 и 6,7%). Среди женщин с физиологической беременностью без признаков ДСТ отсутствовали скотомы и диплопии ( $p < 0,04$ ), фотопсии и мелькание «мушек» во время беременности (5,6%). В то же время ( $p < 0,042$ ), у каждой четвертой беременной с ДСТ установлены изменения глазного дна в виде ангиопатии сетчатки (33,3%), без ДСТ статистически реже (5,56%). В группах с ПЭ у женщин на глазном дне определены венозный застой крови, спазм артерий сетчатки, в некоторых случаях микрогеморрагии и кровоизлияния в сетчатку, отек диска зрительного нерва и экссудативная отслойка сетчатки.

**Особенности плацентарных нарушений.** Найдено, что более половины пациенток 1 и 2 группы ( $p < 0,0001$ ) на фоне отягощённого акушерского анамнеза и разнонаправленных соматических заболеваний имели фетоплацентарную компенсированную недостаточность (55,9%), что в 3,6 раза чаще, чем в группе женщин без ДСТ (15,5%). У каждой пятой женщины (19,6%) с признаками ДСТ наблюдались суб- или декомпенсированные формы плацентарной недостаточности, нарушение кровообращения в маточно-плацентарном русле, признаки незрелости ворсин, воспаления и ишемии плаценты. К концу беременности нарушения плацентарной микроциркуляции проявились недостаточным ростом плода. «Маловесный для срока беременности» плод с признаками внутриутробной гипоксии наблюдался у женщин с ДСТ ( $p < 0,001$ ) более, чем в 9 раз (29,3%) чаще в сравнении с пациентками, не имеющими признаков ДСТ (2,8%). Средние значения массы тела новорождённых менее 2900 граммов

оказались у женщин с ДСТ статистически меньше, соответственно  $2513 \pm 56$  граммов, без ДСТ  $2900 \pm 92$  граммов ( $p < 0,001$ ).

**Особенности гемокоагуляции, фибринолиза и обмена метионина.** Показатели гемостаза характеризовали активацию свёртывающих механизмов в сосудисто-тромбоцитарном и плазменно-коагуляционном звене гемостаза, угнетение системы фибринолиза и депрессию физиологических антикоагулянтов, а биохимические параметры — повышение гомоцистеина, что обусловило нарушения плацентарного кровотока, задержку внутриутробного развития и гипоксию плода. Обнаружено ( $p < 0,01$ ) снижение численности тромбоцитов в группе беременных с ДСТ и ПЭ:  $186,3 \pm 12,0$  в сравнении с беременными без ДСТ  $210,3 \pm 18,1$  ( $M \pm m$ ) ( $p < 0,02$ ). Вместе с тем, у беременных с ДСТ и ПЭ определено укорочение показателей ( $p < 0,02$ ) АЧТВ (сек):  $27,2 \pm 1,5$  в сравнении с таковыми в группе без ДСТ  $30,8 \pm 1,4$  сек, что свидетельствует об активации внутреннего пути свёртывания, внутрисосудистого тромбообразования в группах беременных с ДСТ и ПЭ. Оценка тромбинемии позволила выявить достоверные различия: у пациенток с ДСТ значения РФМК (в сроке 28-34 недель) ( $M \pm m$ ) соответствовали  $16,6 \pm 7,1$  мг/100 мл ( $p < 0,02$ ). Вместе с тем, беременные без ПЭ в начале III триместра имели более низкие значения маркёров тромбинемии:  $7,1 \pm 3,9$  мг/100 мл в группе без ДСТ. Течение беременности у женщин с ДСТ отличалось накоплением гомоцистеина в плазме крови в ранних в 1,5 и в поздних сроках беременности в 1,3 раза выше референсных пределов и признаками тромботической готовности: гиперагрегационным синдромом в 2 раза выше в сравнении с пациентками без ДСТ.

**Особенности родоразрешения у пациенток с ДСТ.** Аномалии родовой деятельности у женщин с ДСТ характеризовались первичной слабостью родовой деятельности в 4,7, вторичной слабостью родовой деятельности — в 3,5, патологическим прелиминарным периодом в 3,4, слабостью потуг — в 2,5 раза чаще в сравнении с пациентками без ДСТ ( $p < 0,001$ ). Физиологическая родовая деятельность обнаружена у женщин без ДСТ в 88%, а с ДСТ только у 56,3% ( $p < 0,0001$ ). При идентичной частоте дискоординированной родовой деятельности, частота стремительных родов в 4,8 раза выше у женщин с ДСТ, чем в группе беременных без ДСТ (5,8 и 1,2%,  $p < 0,001$ ). У женщин с ДСТ в два раза чаще роды были закончены оперативным путём (18,2%) в сравнении с женщинами без ДСТ (8,4%) с преобладанием экстренного кесарева сечения ( $p < 0,001$ ), обусловленного угрожающей асфиксией плода (4,9%), неэффективностью консервативной терапии ПЭ (5,3%), отсутствием эффекта от родовозбуждения (2,7%). В группе женщин без ДСТ эти показания встречались статистически реже ( $p < 0,05$ ) 0,3%. У женщин с ДСТ кровотечения с кровопотерей более 1000 мл составили 19,2% ( $p < 0,0001$ ). Численность пациенток, у которых кровопотеря в родах превышала физиологическую, более, чем в пять раз выше среди пациенток с ДСТ, чем в группе сравнения. Только 67,7% женщин с ДСТ имели физиологический объём кровопотери, что в 1,4 раза меньше в сравнении с женщинами без ДСТ ( $p < 0,001$ ). Возникновению кровотечений способствовал дефицит плазменных факторов свёртывания крови и несостоятельность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Исход родов для плода и новорожденного у женщин с ДСТ отличался перинатальными потерями (3,3%), сепсисом новорождённых (4,9%), гипотрофией (в 9 раз), морфофункциональной незрелостью, ишемическими нарушениями кровоснабжения головного мозга (в 3,2 раза), перинатальными поражениями ЦНС, по сравнению с новорожденными у матерей без ДСТ.

#### **Обсуждение результатов исследования и заключение**

Комбинация тестов, направленных на определение предикторов акушерских осложнений, ассоциированных с усилением тромбогенеза во время беременности с ранних сроков беременности, многообразна. Изменения гемостатических параметров, отражающие повышенную активацию коагуляции и тромбообразование, коррелируют со зрительными и церебральными симптомами у беременных с ДСТ во время беременности. Наиболее уязвимой по развитию преэклампсии оказалась группа пациенток с исходно до беременности

имеющимися зрительными нарушениями (миопией) [1,2]. Отягощённый репродуктивными потерями анамнез предшествовал изменениям во время беременности органов зрения и внутрисосудистому тромбогенезу у женщин с ДСТ. Именно у них в каждом втором случае имелись в анамнезе репродуктивные потери, а во время анализируемой беременности – осложнённое угрозой невынашивания течение во всех триместрах. Важно подчеркнуть, что при выявлении субъективных и объективных изменений со стороны органов зрения маркёры сосудистой ишемии сочетались с признаками плацентарной недостаточности и выступили как предикторы акушерских осложнений, в первую очередь, преэклампсии. Таким образом, наличие ДСТ у беременных сопровождается нарастающей активацией внутрисосудистого тромбогенеза, что отражается на более высокой частоте возникновения у них акушерских осложнений.

#### **Список литературы**

1. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, первый пересмотр. Коллектив авторов под рук. Мартынова А.И., Нечаевой Г.И., Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13; 1.2: 137-324.
2. Кудинова Е. Г., Момот А. П. Изменения в системе гемостаза у пациенток с наследственными нарушениями соединительной ткани в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 2014; 8:106-111.
3. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 23.09.2021 №15-4/10/2-7138.
4. He X., Ji Y., Yu M., Tong Y. Choriorretinal Alterations Induced by Preeclampsia. J Ophthalmol. 2021:8847001.
5. Anton N., Doroftei B., Ilie O.-D. et al. A Narrative Review of the Complex Relationship between Pregnancy and Eye Changes. Diagnostics. 2021; 11(8):1329.
6. Shrinkhal, Agrawal A., Bahadur A. et al. Intraocular pressure and tear production changes in pregnant women at term pregnancy and immediate post-partum: A pilot study. J Family Med Prim Care. 2020; 9(9):5010-5017.