

ПРО ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ

О.В. Неслова

Харківської медичної академії післядипломної освіти, Україна

РЕЗЮМЕ

За даними клінічних спостережень є можливість визначення різних ступенів тяжкості сполучно-тканинної дисплазії у вагітних як прогностично несприятливих факторів щодо формування перинатальних ускладнень.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: сполучно-тканинна дисплазія, перинатальні ускладнення

Науково-практичний пошук спадкових детермінант розладів перинатального періоду є нинішнім часом актуальним питанням у зв'язку з накопиченням в популяції генетичного вантажу, що несприятливим чином відбивається на генофонді в цілому [3].

Серед форм спадкової патології в перинатальному аспекті заслуговує на увагу симптомокомплекс сполучно-тканинної дисплазії (СТД), розповсюдженість якого в популяції є надзвичайно високою із тенденцією до подальшого збільшення.

Спадкова патологія судин матері при СТД обумовлює потенційну схильність до судинних порушень у новонароджених, завдяки наявності інтегруючого утворення – функціональної системи “мати-плацента-плід”. Потенційно несприятливим фактором в пологах для роділлі з СТД та її новонародженого є не тільки спадково обумовлена патологія судин із схильністю до геморагічних станів, а і гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи (ГЦНС), як своєрідна експресія генетично обумовлених розладів при СТД на рівні ектодермального зародкового листка, похідною якого, є зокрема центральна нервова система [7].

Проте в сучасній клінічній медицині внесок СТД в перинатальну захворюваність та смертність залишається невизначеним і значною мірою гіпотетично узагальненим [2].

Метою дослідження є отримання епідеміологічних репрезентативних даних, що характеризують роль симптомокомплексу СТД в розвитку перинатальної патології.

Роботу виконано у рамках науково-дослідної теми кафедри медичної генетики та ультразвукової діагностики на 2002-2006 рр. “Концепція пренатального генетичного моніторингу, її можливості та перспективи в промисловому регіоні Східної України” (номер державної реєстрації 0102U002549) відповідно основним завданням національної програми “Репродуктивне

здоров'я”, робота є фрагментом дисертаційного дослідження.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для визначення питання, чи є СТД у вагітних предиктором патології новонароджених і вірогідним чинником перинатальних ушкоджень, нами проведено співставлення особливостей перебігу гестаційного та неонатального періодів, з одного боку, і наявності фенотипічних ознак СТД у вагітних, з другого боку.

Суцільне клініко-епідеміологічне дослідження охоплювало 569 жінок, вагітність яких закінчилась пологами в Харківському міському пологовому будинку № 6 (клінічна база кафедри медичної генетики та ультразвукової діагностики).

За основу при обстеженні жінок на СТД було взято бальну шкалу відповідних фенотипічних ознак Буянової С.М., 2001 [1].

При клініко-інформаційному аналізі було використано пакет програм EXCEL для визначення асоціативного зв'язку між наявністю СТД у жінок, з одного боку, та ускладненнями пологів, наявністю фетоплацентарних порушень, синдрому затримки росту плоду (СЗРП), статтю новонародженого, наявністю розладів неонатального періоду, з другого боку [6].

Оцінювалися такі статистичні показники як %, коефіцієнт кореляції – r, критерій χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що загальна частота СТД у вагітних склала 69,4% (395 осіб). Кількість пацієнток без ознак клінічно значущої СТД є більш, ніж в 2 рази меншою – 30,6% (174 особи). Наші результати про розповсюдженість СТД в сучасному репродуктивному поколінні жінок узгоджуються із даними російських авторів, якими визначено поширеність недиференційованих типів СТД до 68,8% населення, і дещо частіше саме серед жінок – 53% [8].

За ступенем тяжкості I ступінь СТД визначено у 37,6% (214) загальної кількості обстежених (54,18% жінок з СТД), II ступінь

– у 31,1% (177) жінок (44,81% від усіх жінок з STD), III ступінь – у 0,7% (4) жінок (0,18% відповідно). Слід зауважити, що I ступінь STD є граничним варіантом між нормою та патологією. Отже, розповсюдженість STD в сучасній репродуктивній когорті регіону є дуже високою, і на цьому фоні у двох третин жінок, що народжують, має місце клінічно означена генетично детермінована патологія сполучної тканини легкого та середнього ступенів.

Середній вік жінок коливався в межах 15-43 років, в середньому $23,6 \pm 0,8$ років. Залежності частоти та ступеня тяжкості STD від віку обстежених жінок не відмічено.

При аналізі впливу паритету на реалізацію клінічних ознак симптомокомплексу STD нами встановлено майже подвійну перевагу повторно вагітних жінок перед первовагітними (68,75% проти 37,7%), що відобразилося у наявності асоціативного зв'язку між фактом повторних пологів із ознаками STD ($r = 1,82$; $\chi^2 = 18,86$; $p < 0,05$). Отже, можна припустити, що при повторній вагітності і повторних пологах існують більш сприятливі умови для клінічної реалізації судинних розладів, притаманних синдрому STD.

Нами встановлено, що особливістю клінічного перебігу пологів у жінок з STD було скорочення I періоду пологів, причому, головним чином, за рахунок активної фази. Тривалість її менш ніж 3 години мала місце у 27% (106) жінок з STD. Значущою, на наш погляд, відмінністю ведення пологів в дослідній групі жінок із STD була повна відсутність потреби медикаментозної стимуляції пологової діяльності.

Аналіз стану фето-плацентарного комплексу дозволив встановити наявність СЗРП у 8,8% (50) жінок, із них 72% (36) жінок мали асиметричний тип синдрому і 28% (14) – симетричний. Таке співвідношення СЗРП узгоджується з розподілом типів синдрому в загальній популяції, та може вважатися характерною популяційною особливістю Східно-українського регіону [9].

Серед жінок, що мали асиметричний тип СЗРП, I ступінь STD було визначено у 2,8% (16) вагітних, II ступінь – у 1,4% (8), III ступінь – у 1 вагітної. У 1,9% (11) жінок без фенотипічних ознак STD було визначено асиметричний варіант синдрому ЗВР плоду.

Симетрична форма СЗРП, в етіопатогенезі якої, встановлені, зокрема, генетично обумовлені чинники, була виявлена у 2,4% (14) жінок, з них вагітних з STD II ступеня було 10, з STD I та III ступенів – по 2 жінки. У жінок, що не мали ознак STD,

симетричний тип СЗРП не виявився.

Статистично достовірний кореляційний зв'язок нами встановлено між наявністю у жінок STD та симетричним типом СЗРП: при STD I ступеня – $r_1 = 0,2$, $\chi^2_1 = 5,4$, $p < 0,05$; при STD II ступеня – $r_2 = 0,2$, $\chi^2_2 = 4,8$, $p < 0,05$; при STD III ступеня – $r_3 = 0,4$, $\chi^2_3 = 8,7$, $p < 0,05$. При асиметричному типі синдрому асоціативний зв'язок визначено тільки з III ступенем STD – $r = 0,104$, $\chi^2 = 2,6$, $p < 0,05$.

Згідно клінічних даних, формування СЗРП у жінок з STD у 12 випадках було асоційовано з декомпенсованою плацентарною недостатністю на фоні тривалого сере-днетяжкого пізнього гестозу, внутришньо-маткової інфекції, хронічної загрози невиношування, екстрагенітальної патології. Решта (27) випадків синдрому ЗВР при STD не проявляла “залежності” від традиційної фонові патології. Отже, на підставі цих даних уявляється вельми вірогідною роль у формуванні ЗРП генералізованої судинної недостатності, як генетично детермінованої особливості жінок із STD.

Визначений нашими дослідженнями статистично достовірний зв'язок між наявністю у вагітної ознак STD та формуванням синдрому ЗВР у її плоду, а також переважну частота його симетричного варіанту можна вважати аргументами на користь твердження, що розвиток плацентарної недостатності, з маніфестацією її в ЗВР плоду, у жінок із симптомокомплексом STD є процесом із своєрідною генетичною детермінацією [5].

При оцінці стану новонародженого та перебігу неонатального періоду встановлено, що STD у матері асоціюється з підвищеною частотою патології дитини. Так, ізольовані ГІУ ЦНС констатовано у 10,7% (61) всіх дітей, з них 2,8% (16) дітей народжені матерями з STD I ступеня, 3,16% (18) дітей – жінками з STD II ступеня, 4,7% (27) дітей – матерями без ознак STD. Геморагічні ураження ЦНС, зокрема, кефалогематома було визначено у 8 дітей, матері яких мали STD I та II ступенів порівну.

Із числа всіх обстежених дітей стан 8,7% (50) новонароджених потребував особливої уваги у зв'язку з наявністю ізольованого ГІУ ЦНС тяжкого ступеня у 5,9% (34) дітей, також спостерігалось поєднане ГІУ ЦНС у 2,8% (16) дітей, причому у 1,75% (10) дітей поєднане з внутришньоутробною інфекцією, а у 1,05% (6) дітей – з асфіксією тяжкого ступеня.

Більшість дітей, що мали ізольоване ГІУ ЦНС тяжкого ступеня, були народжені жінками з STD I або II ступенів. Так, 1,05%

(6) дітей були від матерів із СТД I ступеня, 2,28% (13) дітей – від матерів із СТД II ступеня, решта 2,6% (15) дітей – від матерів без фенотипічних ознак СТД.

В нашому дослідженні 2,2% (13) дітей із поєднаним ГІУ ЦНС народжені матерями із II ступенем СТД, решта (3 дітей) – народжені матерями з I ступенем СТД. Виявлено значущий зв'язок між II ступенем СТД у матері та поєднаним ГІУ ЦНС новонародженого ($r = 0,16$; $\chi^2 = 4,08$; $p < 0,05$).

Нами визначено чітку перевагу новонароджених чоловічої статі серед тих, хто мали ГІУ ЦНС і були народжені жінками з СТД, а саме – 36 хлопчиків проти 25 дівчаток.

Практично з однаковою частотою у матерів як хлопчиків, так і дівчаток із ГІУ ЦНС визначався I та II ступень СТД. Але розрахунки показали наявність більш значущого асоціативного зв'язку між СТД I і II ступенів у матері та народженням хлопчика із ГІУ ЦНС (при СТД I ступеня у матері $r_1 = 1,82$, $\chi^2_1 = 33,6$, $p < 0,05$; при СТД II ступеня у матері $r_2 = 0,75$, $\chi^2_2 = 13,65$, $p < 0,05$), ніж таким же ступенем тяжкості СТД та народженням дівчинки із ГІУ ЦНС (при СТД I ступеня у матері $r_1 = 1,12$, $\chi^2_1 = 19,5$, $p < 0,05$; при СТД II ступеня у матері $r_2 = 0,323$, $\chi^2_2 = 5,6$, $p < 0,05$). Отримані результати узгоджуються із даними літератури про співвідношення хлопчиків та дівчаток як 1,5:1 при диференційованій формі дисплазії сполучної тканини – синдромі Елерса-Данлоса [4]. Даний факт – перевага у матерів з СТД новонароджених чоловічої статі та їх більша схильність до ГІУ ЦНС – можна пояснити існуванням станів, які не є

зчепленими зі статтю, проте мають залежність від статі, за-вдяки стимулюючому впливу чоловічих або жіночих статевих гормонів щодо експресії певних ознак [10].

Узагальнення отриманих нами даних дозволяє вважати, що наявність симптомокомплексу СТД у вагітної жінки слід розглядати як фактор передумови ризику патології перинатального періоду

ВИСНОВКИ

1. Одним із предикторів розладів перинатального періоду синдрому затримки розвитку плоду, гіпоксично-ішемічного ура-ження центральної нервової системи новонародженого є синдром сполучно-тка-нинної дисплазії у жінки.
2. Вагітність у жінок при СТД середнього ступеня тяжкості має підвищений ризик ГІУ ЦНС дитини у неонатальному періоді.
3. При вагітності, асоційованій з СТД, чоловіча стать плода визначає схильність новонародженого до гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи в постнатальному періоді.

Вище наведені матеріали є початковим повідомленням із серії досліджень, присвячених вивченню особливостей гестаційного та перинатального періодів при наявності генетично обумовленої патології сполучної тканини у жінки, вони дозволять отримати обґрунтування доцільності наступного вивчення умов і механізмів впливу патогенних чинників, пошуку шляхів профілактики їх реалізації.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буянова С.Н., Савельев С.В., Гришин В.Л., та ін. // Акушерство и гинекология. - 2001. - №3. - с.39-43.
2. Введенская Т.С., Начетова Т.А., Гаркуша А.Н., и др. // «Патология сполучної тканини – основа формування хронічних захворювань у дітей та підлітків»:3б. тез науково-практичної конференції-Харків. - 2004. - С. 36-37.
3. Гречанина Е.Я и соавт. Наследственные заболевания соединительной ткани.// Учебное пособие для врачей-курсантов. - Харьков. - 1998. – 26 с.
4. Гречанина Е.Я., Гречанина Ю.Б., Бугайова О.В. // 3б. тез науково-практичної конференції - Харків. - 2004. - С. 41-42.
5. Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Туманова В.А., и др. // Акуш. и гин. - 2006. - № 1. - С. 13-16.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. -К.:МОРИОН. - 2000. - 320 с.
7. Реабілітація дітей та підлітків із системною дисплазією сполучної тканини: Метод. рекомендації // Богмат Л.Ф. та іг. Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків АМН України: - Київ. - 2005. - 24 с.
8. Смольнова Т.Ю., Савельев С.В., Титченко Л.И., и др. // Акуш. и гинекол. - 2001. - № 4. - С. 39-43.
9. Стрижаков А.Н., Михайленко Е.Т., Бунин А.П., Медведев Н.В. “Задержка развития плода”. -М.: Видар. - 1997. - 315 с.
10. Хитров Н.К., Саркисов Д.С., Пальцев М.А. Руководство по общей патологии человека. -М.: Медицина. - 1999. – 252 с.

О ГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.В. Неелова

Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

РЕЗЮМЕ

По результатам клинических наблюдений есть возможность определения различных степеней тяжести соединительно-тканной дисплазии у беременных как прогностически неблагоприятных факторов относительно формирования перинатальных осложнений.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: соединительно-тканная дисплазия, перинатальные осложнения

ABOUT GENETIC ASPECTS OF PERINATAL PATHOLOGY

O. V. Neyelova

The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

SUMMARY

In this article produced clinical observations of pregnancy that proceed against a background of connective tissue dysplasia. Was drawn a conclusion about connective tissue dysplasia in the role of prognostic factor of disorders in perinathological period.

KEY WORDS: connective tissue dysplasia, perinatal complications