

ЧИКИШЕВА АЙШЕ АХМЕТОВНА

**УЛУЧШЕНИЕ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С
ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ГИПОМАГНИЕМИЕЙ**

**14.01.01 - Акушерство и гинекология
(медицинские науки)**

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва - 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Ильина Ирина Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Тетруашвили Нана Картлосовна**
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2-е акушерское отделение патологии беременности, зав. отделением

доктор медицинских наук, профессор **Цахилова Светлана Григорьевна**
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета, профессор

Ведущая организация:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.15, на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1, и на сайте: www/rsmu.ru

Автореферат разослан “___” _____ 2021г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Хашукоева Асият Зульчифовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – распространенное заболевание, встречаемость которого колеблется от 26% до 80% [Garcia-Gonzalez M., 2017., Meester J.N., 2017], а распознаваемость данной патологии, по мнению некоторых авторов, составляет всего лишь 2,4% [Кадурина Т.И. 2000; Garcia-Gonzalez M., Rodriguez-Lozano B., 2017]. ДСТ часто приводит к развитию акушерских осложнений: преэклампсия у данной категории пациенток встречается в 51,7% случаев [Клеменов А.В., 2005], преждевременные роды – в 12,5-21,9% [Козинова О.В., 2008; Mapuck T.A., Vink J., 2016], кровотечения в послеродовом периоде в 7-12,7% [Комиссарова Л.М., 2012], травмы мягких родовых путей (разрывы промежности, влагалища и шейки матки) – в 21,7-26,8% [Газазян М.Г., 2008; Жабченко И.А., 2016].

Так же известно, что распространенность дефицита магния среди населения в России составляет от 16 до 42% [Буданова М.В., 2009.; Громова О.А. 2014]. Гипомагниемия имеют до 10% больных в стационаре и 30-70% больных в клиниках неотложных состояний [Polderman K.H., 2001., Wallace E., 2013].

Магний является одним из основных элементов, который участвует в обеспечении важных биохимических и физиологических процессов в организме человека. Магний принимает участие в энергетическом, пластическом и электролитном обменах. Также магний стимулирует многие клеточные процессы [Шилов А.М., Мельник М.В., 2010; Джазаева М.Б. 2018; Ahmadi S., Naderifar M., 2018]. Дефицит магния у беременных с признаками дисплазии соединительной ткани усугубляет уже имеющиеся нарушения синтеза коллагена и формирует «порочный круг», ухудшающий течение беременности. То есть, у пациенток с дисплазией соединительной ткани и более выраженным дефицитом магния риск развития осложнений во время беременности и родов значительно выше, чем в популяции. Данное состояние представляет особый интерес, требует изучения с целью профилактики осложнений и улучшения исходов беременности у пациенток с данной патологией [Фролов А.Л., Кулавский В.А., 2014; Тарабанова О.В., Крутова В.А., 2017; Дикке Г.Б., Пустотина О.А., 2019]. Так на фоне дефицита магния отмечается повышение тонуса миометрия, возможны преждевременные роды, развитие преэклампсии и эклампсии, характеризуется артериальной гипертонией беременных, аритмией и мышечными судорогами беременных, избыточной прибавкой массы тела, гестационным диабетом и метаболическим синдромом в послеродовом

периоде и др. [Керимкулова Н.В. и соавт., 2014; Сухих Г.Т., Тетруашвили Н.К., 2018; Лукина Т.С. и соавт. 2019; Новикова С.В. и соавт., 2020].

В связи с вышеперечисленным актуальным остается вопрос улучшения методов диагностики патологии со стороны соединительной ткани, а так же дефицита магния и требуют дальнейшего изучения проблемы с разработкой персонализированного подхода к каждой пациентке.

Степень разработанности темы исследования

Продолжаются поиски универсальных факторов риска развития осложнений во время беременности и родов у пациенток с патологией соединительной ткани и на фоне дефицита магния [Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е. 2017; Сухих Г.Т., Тетруашвили Н.К., 2018; Дикке Г.Б., Пустотина О.А., 2019]. Растет количество различных применяемых методов прогнозирования осложнений у данной категории пациенток и методы их устранения [Новикова С.В. и соавт., 2020; Ahmadi S., 2018; Druk I.V., 2018]. Однако отсутствие убедительной доказательной базы используемых методик требуют дальнейшего изучения данного вопроса с повышением качества проводимых исследований. В свою очередь, разработка и проведение адекватных профилактических мероприятий позволит предотвратить развитие возможных осложнений и повысит вероятность благоприятных исходов беременности [Фролов А.Л., Кулавский В.А., 2014; Лукина Т.С., Павлов О.Г., 2015].

Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов с учетом метаболизма коллагена на фоне гипوماгнемии.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-анамнестические признаки у беременных с наличием недифференцированной ДСТ (нДСТ) и без нее.
2. Определить биохимические маркеры распада коллагена и генетические мутации у беременных на фоне гипوماгнемии при нДСТ и без нее.
3. Оценить результаты коррекции магниевого статуса у беременных с нДСТ и гипوماгнемией.
4. Разработать алгоритм обследования и ведения пациенток с нДСТ и без нее с учетом магниевого статуса для улучшения перинатальных исходов.

Научная новизна

На основании оценки результатов стандартных и специальных методов обследования, включая определение уровня магния в плазме крови, маркеров распада коллагена (ДПИД и гликозаминогликаны в моче, фибронектин в крови), мутации генов магниевых каналов TRPM6 и TRPM7, выработаны оптимальные методы диагностики и предупреждения развития осложнений у беременных с гипомагниемией в сочетании с нДСТ и без нее.

Определены наиболее значимые критерии диагностики дисплазии соединительной ткани при обследовании беременных с нарушенным метаболизмом коллагена на фоне гипомагниемии.

Выявлена группа риска по развитию осложнений во время беременности среди беременных с нарушенным метаболизмом коллагена на фоне гипомагниемии.

Определены методы профилактики осложнений течения беременности и родов у пациенток с нарушенным метаболизмом коллагена на фоне гипомагниемии с учетом патогенеза.

Теоретическая и практическая значимость работы

Анализ особенностей клинического течения беременностей и родов у пациенток с дефицитом магния с наличием нДСТ или без нее позволил разработать оптимальный алгоритм обследования данной категории женщин, выделить наиболее значимые показатели, указывающие на вероятность развития у них перинатальных осложнений.

Полученные результаты позволили выработать тактику ведения пациенток с дефицитом магния и с нДСТ и без нее, позволяющую уменьшить риск развития осложнений беременности и родов.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала динамический анализ клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных данных у беременных с нДСТ, дефицитом магния с последующей оценкой эффективности назначенного лечения. Работа выполнена в дизайне проспективного сравнительного исследования с включением достаточного числа клинических наблюдений, с применением клинических, инструментальных, лабораторных методов исследования. Исследование было проведено с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека, и с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор пациенток, статистическая обработка результатов).

Основные положения, выносимые на защиту

1. При наличии клинико-анамнестических признаков нДСТ у пациенток высокая вероятность наличия дефицита магния. Каждый из этих признаков: сколиоз, анатомически узкий таз, пролапс митрального клапана и варикозная болезнь, наличие в анамнезе самопроизвольных аборт, угрозы прерывания беременности, а также их сочетание у беременных позволяет включить их в группу риска по развитию перинатальных осложнений.

2. Высокую прогностическую значимость у беременных с нДСТ, гипомagneмией имеют маркеры распада коллагена: дезоксипиридинолин (ДПИД), гликозаминогликаны в моче, а также уровень магния в плазме крови, указывающие на высокую вероятность развития осложнений во время беременности и родов, в отличие от определения генетических детерминант в структуре магниевых каналов.

3. Разработанный алгоритм обследования беременных с нДСТ и без нее позволил определить тактику ведения пациенток, которая в значительной степени уменьшит частоту развития осложнений беременности и родов.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования подтверждается оптимальным количеством пациенток, включенных в исследование, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам. Различия считались статистически достоверными при значении $p < 0,05$. Выводы и практические рекомендации подкреплены данными, представленными в таблицах и рисунках, закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на: II Евразийском саммите «Женское здоровье» (Россия, Москва, 29-30 мая 2018); III Евразийском саммите «Женское здоровье» (Россия, Москва, 24-25 мая 2019); регионарной конференции «Актуальные вопросы женского здоровья» (Россия, Республика Крым, Ялта, 3-4 октября 2019).

Апробация диссертации состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников гинекологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница

№1 имени Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы (протокол №7 от 26 января 2021 года).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования. Автор принимал непосредственное участие в выборе направления исследования, постановке цели и задач. Автор изучил отечественные и зарубежные источники литературы по теме исследования.

Диссертант лично осуществлял набор пациентов в исследование, сбор анамнестических данных; клиническое, инструментальное и лабораторное обследование; заполняла специально разработанные для данного исследования учетные формы и клинические карты. Автором проводилось динамическое наблюдение за больными с выполнением всего необходимого объема обследования.

Автор самостоятельно провел систематизацию полученных результатов, их статистическую обработку, сформулировал научные положения, выводы и практические рекомендации. Диссертант лично участвовал в подготовке к публикации печатных работ по теме научной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 3, 4, 5 паспорта акушерства и гинекологии.

Реализация и внедрение полученных результатов в практику

Полученные научные и практические данные, а именно разработанная схема обследования и наблюдения за беременными с дефицитом магния, с патологией соединительной ткани, а также за пациентками на этапе подготовки к беременности, применяются в работе отделения оперативной гинекологии ГБУЗ «ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова» ДЗМ, в Медицинском центре ООО «МедСэф» г. Жуковский Московской области, ООО «Верте Медикал Клиник», г. Москва.

Результаты диссертационной работы включены в программу преподавания для студентов IV и V курсов, ординаторов, аспирантов,

курсантов ФУВ на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы в научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Получена 1 приоритетная справка на изобретение «Способ профилактики осложнений перинатального периода», №2020140928 от 11.12.2020г.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 124 страницах печатного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, включающего 193 источника (111 отечественных и 82 зарубежных). Работа иллюстрирована 18 таблицами и 19 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Настоящая работа выполнена с 2011 по 2019гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И Пирогова Минздрава России (зав. кафедрой – д.м.н., проф. Доброхотова Ю.Э.), на базе ГБУЗ «ГКБ №1 имени Н.И. Пирогова» ДЗМ (главный врач – Свет А. В.) и в «Медицинском центре «Здоровая семья» г. Москвы, с 2018 г. клиника переименована в ООО «Верте Медикал Клиник» г. Москва (главный врач – д.м.н., доцент Ильина И. Ю.).

Всего было обследовано 155 беременных, часть из которых обратилась в гинекологическое отделение с жалобами на симптомы, характерными для угрозы прерывания беременности, другая часть пациенток обратилась для постановки на учет по ведению беременности.

Критериями включения в исследования были: беременные в возрасте от 19 до 40 лет с признаками нДСТ и без нее, без тяжелой соматической патологии (хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания), информированное согласие пациенток на участие в исследовании. Критериями исключения были возраст моложе 18 лет и старше 40 лет, наличие тяжелой

сопутствующей соматической патологии (хроническая артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания), отказ от участия в исследовании.

Все пациентки были условно разделены на 2 группы в зависимости от наличия у пациенток признаков ДСТ. Обе группы были разделены в свою очередь на 2 подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия у беременных дефицита магния.

1 группу составили 58 беременных (37,4%) с несиндромными формами ДСТ. Из них: 36 пациенток (62,1%) с легкой степенью выраженности нДСТ и 22 пациентки (37,9%) с средней степенью выраженности патологии соединительной ткани. 1а подгруппу составили 37 беременных (63,8%) с ДСТ и дефицитом магния. 1б подгруппу - 21 пациентки (36,2%) с ДСТ и с нормальным уровнем магния.

2 группу сформировали 97 беременных (62,6%), с отсутствием ДСТ. В ходе работы у пациенток 2 группы также отмечались отдельные проявления ДСТ, но их изолированное присутствие и отсутствие сочетания нескольких признаков нДСТ не укладывалось в рамки определения данных пациентов в 1ую группу обследуемых, то есть, данных признаков было недостаточно для постановки диагноза нДСТ. 2а подгруппу составили 53 беременных (54,6%) без ДСТ и с дефицитом магния. 2б подгруппу - 44 условно здоровых беременных (45,4%) без признаков ДСТ и с отсутствием дефицита магния (контрольная подгруппа).

Возраст обследуемых пациенток колебался от 19 до 39 лет, в группах статистически значимых отличий выявлено не было. Средний возраст в 1 группе составил $28,7 \pm 4,4$ лет (от 19 до 38 лет), во 2 группе – $22,0 \pm 4,6$ года (от 22 до 39 лет).

У обследуемых беременных была выявлена сопутствующая экстрагенитальная патологии. В связи с тем, что наиболее значимыми диагностическими коэффициентами при постановке диагноза нДСТ являются такие проявления патологии соединительной ткани, как сколиоз, пролапс митрального клапана (ПМК), миопия, варикозное расширение вен нижних конечностей, мы определяли частоту встречаемости данных признаков у обследуемых нами беременных.

Нами обнаружено, что в 1-ой группе пациенток (с нДСТ) частота встречаемости сколиоза, наличие анатомического узкого таза наблюдается статистически значимо чаще по сравнению со 2-ой группой обследуемых (без нДСТ).

Мы рассчитали относительные риски (RR) наличия того или иного признака ДСТ у обследуемых пациенток обеих групп и было обнаружено,

что частота сколиоза у пациенток с нДСТ наблюдается в 5 раз чаще по сравнению с пациентками без патологии соединительной ткани (RR=5 (ДИ 95%, 1,7-14,8), чувствительность 75%, специфичность 66,9%); анатомически узкий таз в 4,5 раз чаще (RR=4,5 (ДИ 95%, 1,2-16,1), чувствительность 72,7%, специфичность 65,3%); миопия чаще наблюдается у пациенток с нДСТ всего в 1,2 раза (RR=1,2 (ДИ 95% 0,7-1,8), чувствительность 40,8%, специфичность 64,2%); ПМК в 3,3 раза чаще (RR=3,3 (ДИ 95%, 1,1-10,6), чувствительность 66,7%, специфичность 65%); варикозная болезнь вен нижних конечностей в 1,7 раз чаще по сравнению с пациентками без нДСТ (RR=1,7 (ДИ%, 0,7-3,8), чувствительность 50%, специфичность 64,4%). Таким образом, наибольшая чувствительность отмечается у беременных при наличии сколиоза, анатомически узкого таза, при ПМК, что указывает на вероятность наличия патологии соединительной ткани у пациентки при выявлении данных признаков.

Детальное изучение данных анамнеза позволило нам установить, что у пациенток 1ой группы с нДСТ отмечалось статистически значимое высокое количество самопроизвольных выкидышей в анамнезе по сравнению с пациентками 2ой группы без нДСТ (RR=2,0 (ДИ 95%, 1,1-3,7)).

При постановке на учет по ведению беременности проводилась оценка перинатальных факторов риска в баллах, от количества которых зависела степень риска развития осложнений во время беременности. Нами было выявлено, что вероятность наличия высокого риска перинатальных потерь почти в 2 раза выше у пациенток 1-ой группы с признаками ДСТ по сравнению с беременными 2-ой группы без ДСТ (RR=1,9 (ДИ 95%, 1,6-2,4)).

При динамическом наблюдении за беременными было обнаружено, что частота развития угрозы прерывания беременности у пациенток 1ой группы с нДСТ встречалась статистически значимо чаще по сравнению с пациентками 2ой группы без ДСТ, $p < 0,05$ (RR=2,0 (ДИ 95%, 1,2-3,1)).

У 17,2% пациенток 1-ой группы с нДСТ была выявлена низкая плацентация, что статистически значимо чаще по сравнению с пациентками 2 группы (5,2%), $p < 0,05$. Такую частоту встречаемости данного состояния у пациенток 1-ой группы с признаками ДСТ можно объяснить, по всей видимости, частотой самопроизвольных выкидышей у пациенток с нДСТ, с последующим проведением внутриматочных манипуляций, развитием хронического эндометрита.

Методы обследования

При клиническом обследовании 155 пациенток оценивали состояние кожных покровов и слизистых оболочек, органов дыхания, сердечно-

сосудистой системы, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной, нервной системы, эмоционально-психическое состояние, а также акушерско-гинекологический статус.

В процессе работы нами были использованы традиционные методы клинического обследования: клинический анализ крови и мочи, изучение биохимических параметров крови, отражающих функцию печени и почек, коагулограмма, изучение особенностей электрокардиограммы, ультразвуковое исследование органов малого таза, вен нижних конечностей. При наличии показаний осуществляли консультации больных необходимыми специалистами.

Для диагностики ДСТ мы использовали диагностические таблицы (Нечаева Г.И., Викторова И.А., 2007), где рассчитаны коэффициент информативность и диагностический коэффициент различных клинических проявлений ДСТ. Для постановки диагноза сумма баллов каждого симптома должна достичь минимального порога, равного 17, что с вероятностью 95% будет свидетельствовать о наличии у пациента ДСТ.

При оценке степени тяжести ДСТ мы пользовались данными Т.Ю. Смольновой (2005).

При постановке на учет мы рассчитывали перинатальные риски развития осложнений в баллах, используя шкалу факторов перинатального риска. По этой шкале учитывали: социально-биологические факторы, такие, как возраст матери и отца, наличие профессиональных вредностей, вредных привычек, эмоциональную нагрузку матери и т.д. Так же оценивали акушерско-гинекологический анамнез с учетом паритета, наличия прерываний беременности в анамнезе, наличия бесплодия, неврологических нарушений у предыдущих детей и т.д. Оценивали наличие у беременной экстрагенитальных заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, почек, эндокринопатии, анемии и т.д. Учитывали осложнения при беременности такие, как: угроза прерывания беременности, преэклампсия, много- и маловодие и т.д. Проводили оценку состояния плода: нарушение кровотока в маточных артериях, задержка роста плода. Каждый признак имеет свое балльное обозначение. При суммарном значении баллов до 4 - риски развития перинатальных осложнений низкие; от 5 до 9 баллов – риски осложнений средние; 10 баллов и более указывает на высокие риски развития перинатальных осложнений.

Всем обследуемым пациенткам проводили стандартное обследование, включающее в себя осмотр наружных половых органов, осмотр при помощи зеркал, двуручное влагалищно-брюшностеночное (или влагалищно-

абдоминальное) исследование. При исследовании гормонального статуса определяли уровни гормонов щитовидной железы: ТТГ, Т4 свободный.

С целью выявления дефицита магния определяли уровень магния в плазме крови. В нашей работе мы определяли биохимические маркеры распада коллагена: гликозаминогликаны (ГАГ), дезоксипиридинолин (ДПИД) в утренней порции мочи, фибронектин в сыворотке крови.

Регуляция магниевого гомеостаза на клеточном и организменном уровне осуществляется с помощью генов, которые контролируют «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль ионных каналов или рецепторов, среди которых TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel) являются наиболее важными (Chubanov V., Waldegger S. 2004.; Chen C., Hill L.D. 2010). Мы определяли генетические маркеры патологии магниевых каналов - TRPM6 и TRPM7 с целью выявления генетических полиморфизмов у пациенток в подгруппах 1а - с нДСТ и дефицитом магния и 2а - без ДСТ и с дефицитом магния.

Изучение гемостазиологических показателей: АЧТВ, антитромбин 3, Д-димер, РФМК, фибриноген, МНО, протромбин в нашем исследовании оценивались трижды: в 10-12 недель, 22-24 недели и в 34-36 недель беременности; а также анализ, направленный на определение генетических тромбофилий проводилось с целью исключения возможного их влияния на развитие гиперкоагуляционного синдрома при беременности.

Всем беременным с целью диагностики и контроля возможного развития акушерской патологии выполняли ультрасонографическое и доплерометрическое исследование трансвагинальным (7 МГц) и абдоминальным датчиками (3,5 МГц) в установленные сроки и дополнительно проводили доплерометрическое исследование в сроке 12-13 недель, на 24-25 и 36-37 неделе беременности. Использовали аппараты «MyLab 15», «Picus», «Siemens».

Для статистической обработки результатов настоящего исследования использовали статистические пакеты Statistica версия 13.3 с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований. Хранение информации проводилась с помощью электронных таблиц Microsoft Exel 2010, Microsoft Word 2010 с использованием стандартных пакетов программ. Для математической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики, при проверке гипотез для сравнения выборок применяли t - критерий Стьюдента для парных независимых выборок. Доверительные интервалы для средних значений параметров внутри групп обследуемых вычислялись с достоверностью 95%.

Для выявления связи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение

Все 155 беременных были включены в исследование официально на сроке 10-12 недель и наблюдались до момента родоразрешения.

С целью выявления причин гипомagneмии у беременных с дефицитом магния мы проводили анализ, направленный на выявление генетических полиморфизмов (патологии магниевых каналов) – генов TRPM6 и TRPM7 (transient receptor potential cation channel), которые контролируют «сборку» и функционирование белков на поверхности клеточных мембран, выполняющих роль ионных каналов или рецепторов. Всего было обследовано 90 пациенток с дефицитом магния: 37 человек 1а подгруппы и 53 пациентки 2а подгруппы. Оказалось, что ни в одном случае у пациенток на фоне дефицита магния, как с нДСТ, так и без патологии соединительной ткани) генетической патологии магниевых каналов выявлено не было. Данные результаты позволили нам сделать вывод о том, что определение патологии магниевых каналов у пациенток с нДСТ и у пациенток с дефицитом магния у гинекологических больных не является специфичным.

В ходе исследования на сроке беременности 10-12 недель мы определяли показатели гемостаза такие, как АЧТВ, антитромбин 3, Д-димер, РФМК, фибриноген, МНО, протромбин. Уровни фибриногена, МНО, протромбина в разных группах были сопоставимы. Полученные результаты показали, что значимых отличий в группах обследуемых пациенток выявлено не было. При динамическом наблюдении за пациентками мы повторно определяли показатели гемостаза через 3 месяца (22-24 нед) и 6 месяцев (34-36 нед) с момента включения пациенток в исследование.

В течение беременности более значимые изменения уровня АЧТВ, а именно его укорочение, указывающее на тенденцию к гиперкоагуляции, наблюдались у пациенток 2а подгруппы при отсутствии признаков ДСТ, но на фоне дефицита магния. Так у пациенток 1а подгруппы уровень АЧТВ составил $29,6 \pm 4,1$ сек, через 6 месяцев $27,6 \pm 2,6$ сек. В 1б подгруппе АЧТВ - $27,4 \pm 2,6$ сек, через 6 месяцев - $27,4 \pm 1,1$. У пациенток 2а подгруппы: $27,9 \pm 3,5$ сек и $22,2 \pm 3,2$ сек соответственно. У беременных 2б подгруппы - $29,7 \pm 4,0$ сек и $28,3 \pm 2,3$ сек соответственно. Показатели были в пределах нормативных, но, самые низкие оказались именно в группе пациенток с

дефицитом магния, даже при отсутствии патологии со стороны соединительной ткани.

При измерении уровня антитромбина 3 также наблюдалось его уменьшение, не выходящее за пределы нормативных значений, причем в большей степени у пациенток 1а подгруппы с ДСТ и на фоне дефицита магния ($96,9 \pm 7,5\%$ в начале исследования, $87,2 \pm 6,7\%$ через 6 месяцев). Что касается пациенток 2а подгруппы без ДСТ, но имеющие дефицит магния, у них изначально уровень антитромбина 3 был ниже ($90,0 \pm 5,1\%$) по сравнению с другими группами, поэтому само снижение показателя оказалось не столь значимо (через 6 месяцев $87,5 \pm 3,4$). Данные оказались не достоверные – $p > 0.05$.

Известно, что во время беременности отмечается повышение уровня Д-димера, что, по мнению многих авторов не является определяющим в прогнозировании развития гиперкоагуляционного синдрома [Макацария А.Д. 2014., Озолия Л.А. 2020]. Однако, в данном исследовании мы решили проследить за особенностями его изменения у пациенток с нДСТ и без нее (таблица 1).

Таблица 1- Показатели Д-димера у пациенток с нДСТ и без нее в разных подгруппах

Уровень Д-димера	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Д-димер, мг/л в 10-12 нед (N= 0-0,5мг/л)	$0,4 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,3$	$0,3 \pm 0,1$
Д-димер, мг/л через 3 месяца в 22-24 нед (N= 0-0,9мг/л)	$2,6 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,7$	$1,7 \pm 0,6$	$0,8 \pm 0,6$
Д-димер, мг/л через 6 мес в 34-36 нед (N= 0-1,5мг/л)	$3,3 \pm 1,2^*$	$1,8 \pm 0,8$	$3,6 \pm 1,0^{**}$ ***	$1,3 \pm 0,5$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с результатами 1а подгруппы в начале исследования; ** - $p < 0,05$ по сравнению с результатами 2а подгруппы в начале исследования; *** - $p < 0,05$ по сравнению с результатами 2б подгруппы через 6 месяцев наблюдений

Обращает на себя внимание тот факт, что в течение беременности отмечается статистически значимое повышение уровня Д-димера у пациенток на фоне дефицита магния, как при нДСТ, так и при отсутствии признаков ДСТ, причем у пациенток 2а подгруппы это повышение статистически значимо выше еще и по сравнению с пациентками 2б подгруппы.

Мы определяли изменение уровня РФМК во время беременности у обследуемых пациенток (таблица 2).

Таблица 2 - Показатели РФМК у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Уровень РФМК	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
РФМК, мг/100мл (N= до 5,5) 10-12 нед	7,2±1,9	10,2±2,3	8,8±2,0	7,6±2,9
РФМК, мг/100мл (N= до 6,5) 22-24 нед	11,7±4,8	11,7±1,2	10,5±3,9	11,4±2,3
РФМК, мг/100мл (N= до 7,5) 34-36 нед	15,5±3,7*	10,5±3,3	16,9±2,9**	11,2±1,6

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с результатами 1а подгруппы в начале исследования; ** - $p < 0,05$ по сравнению с результатами 2а подгруппы в начале исследования

После оценки результатов было обнаружено, что уровень РФМК у пациенток 1а и 2а подгруппы (у пациенток с дефицитом магния) прогрессивно увеличивался, и через 6 месяцев достигал значений, которые оказались статистически выше по сравнению с показателями данных групп в начале исследования. У условно здоровых беременных, во 2б подгруппе,

также отмечалось физиологическое увеличение уровня РФМК во время беременности. У пациенток с нДСТ с нормальным значением магния, в 1б подгруппе, изначально показатели РФМК были выше по сравнению с 2б подгруппой, условно здоровыми беременными, но во время беременности значительного его повышения не отмечалось.

В нашей работе мы контролировали изменения уровня магния у пациенток в течение беременности на фоне приема магниевой соли оротовой кислоты. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Уровень магния в плазме крови у пациенток с ДСТ и без нее в разных подгруппах

Уровень магния	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
Магний, ммоль/л 10-12 нед	0,7±0,07	0,9±0,1	0,7±0,06*	0,9±0,08
Магний, ммоль/л 22-24 нед	0,78±0,1	0,85±0,1	0,8±0,1	0,89±0,1
Магний, ммоль/л 34-36 нед	0,75±0,2	0,82±0,2	0,8±0,1	0,87±0,1

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы

Интересно отметить, что у пациенток 1б и 2б подгрупп, при отсутствии дефицита магния даже на фоне приема препаратов отмечалось незначительное постепенное снижение уровня магния. У пациенток 1б подгруппы с нДСТ на 8,9% за 6 месяцев, а у пациенток 2б подгруппы всего на 3,3%. В отличие от описанных результатов у пациенток 1а и 2а подгрупп, с дефицитом магния на фоне приема препарата отмечается незначительное повышение уровня магния в плазме крови, правда нормативных показателей не достигает. У пациенток 1а подгруппы с нДСТ на фоне дефицита магния

на фоне приема препаратов за 6 месяцев показатель увеличивается на 6,7%, а во 2а подгруппе – на 12,5%, что указывает на то, что пациенткам с нДСТ необходим более длительный прием препаратов магния для восполнения его дефицита.

Далее мы проводили сравнительный анализ результатов, полученных при определении биохимических показателей распада коллагена у беременных с патологией соединительной ткани и без нее с разным уровнем магния в плазме крови. Мы определяли уровни фибронектина в крови и уровни гликозаминогликанов и ДПИД в моче (рисунок 1).

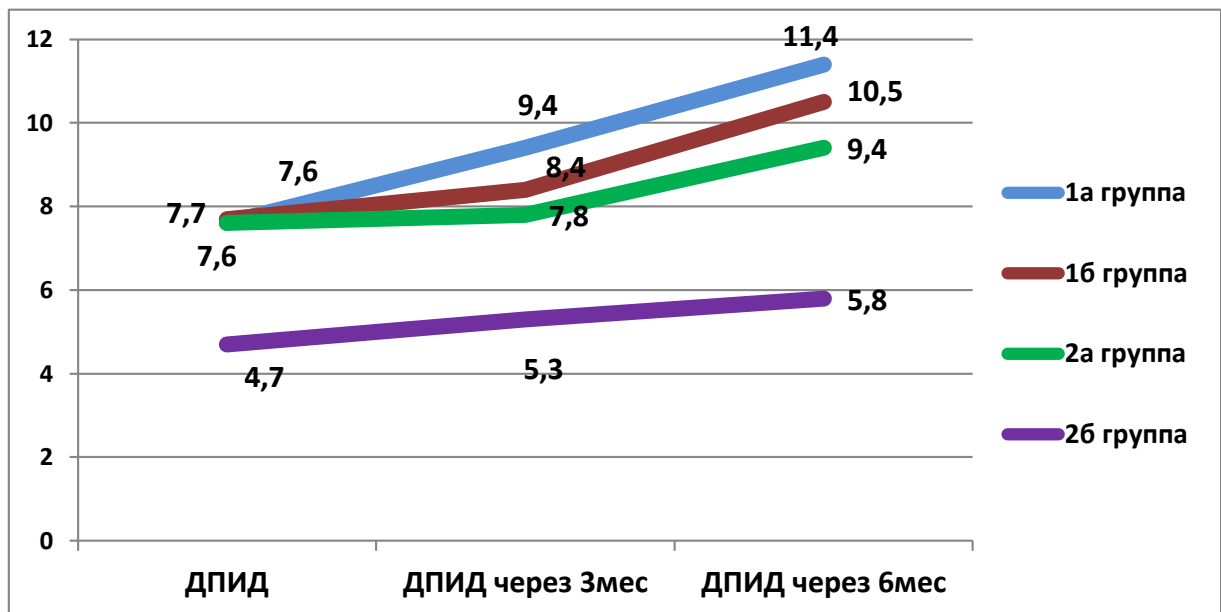


Рис.1 - Изменения уровня ДПИД в моче у обследуемых пациенток во время беременности

Нами было установлено, что самый высокий уровень ДПИД в моче, указывающий на повышенный распад коллагена, отмечается у пациенток 1а и 1б подгруппы - с нДСТ, особенно на фоне дефицита магния (1а подгруппа). У условно здоровых пациенток (2б подгруппа), во время беременности также отмечалось его повышение, однако не выходящее за рамки нормативных значений. У пациенток 1а и 2а подгруппы, с нДСТ и у беременных без патологии соединительной ткани на фоне гипوماгнемии, отмечался повышенный уровень ДПИД в моче, который в течение беременности значительно увеличивался, что указывает на повышенный распад коллагена. У беременных 1а подгруппы, с нДСТ и на фоне гипوماгнемии, отмечалось повышение ДПИД на 33,3%, у беременных 1б подгруппы, с нДСТ при нормальном уровне магния, на 26,7%, у пациенток 2а подгруппы, без

патологии соединительной ткани и на фоне сниженного уровня магния, на 19,1%. Так же было обнаружено, что у условно здоровых беременных, во 2б подгруппе, уровень ДПИД в моче также повышался на 19%, но оставался в пределах референсных значений.

Мы проводили сравнительный анализ уровней ГАГ среди пациенток во всех подгруппах (таблица 4).

Таблица 4 - Уровень гликозаминогликанов в моче у пациенток в разных подгруппах

Уровень ГАГ	1а подгруппа n=37	1б подгруппа n=21	2а подгруппа n=53	2б подгруппа n=44
ГАГ, мг/ммоль норма < 7,1 10-12 нед	8,4±0,6*	8,2±0,3*	5,3±0,3*	2,8±0,1
ГАГ через 3мес 22-24 нед	9,1±0,5**	9,3±0,4**	6,7±0,3**	4,2±0,2
ГАГ через 6мес 34-36 нед	11,3±0,6***	10,2±0,4***	7,2±0,5***	5,6±0,2

Примечание: * - $p < 0,01$ по сравнению с результатами 2б подгруппы в 10-12 недель;

** - $p < 0,01$ по сравнению с результатами 2б подгруппы в 22-24 недель;

*** - $p < 0,01$ по сравнению с соответствующими результатами 2б подгруппы в 34-36 нед

Было выявлено, что исходные значения у пациенток 1а и 2а подгрупп, с нДСТ и при ее отсутствии, но на фоне дефицита магния, статистически значимо выше по сравнению с пациентками 2б подгруппы – условно здоровыми беременными. Кроме того, такая же тенденция сохраняется через 3 и через 6 месяцев наблюдений.

Как показало проведенное нами исследование, определение еще одного показателя распада коллагена – фибронектина, не имело значимых отличий в полученных значениях, поэтому данный биохимический маркер распада коллагена, по нашему мнению, недостаточно информативен в прогнозировании возможных осложнений в 1 и 2 группах пациентов во время беременности.

Нами был проведен корреляционный анализ Спирмена с целью статистического изучения связи между уровнем магния, уровнем АЧТВ, Д-димера, РФМК и ДПИД (таблица 5).

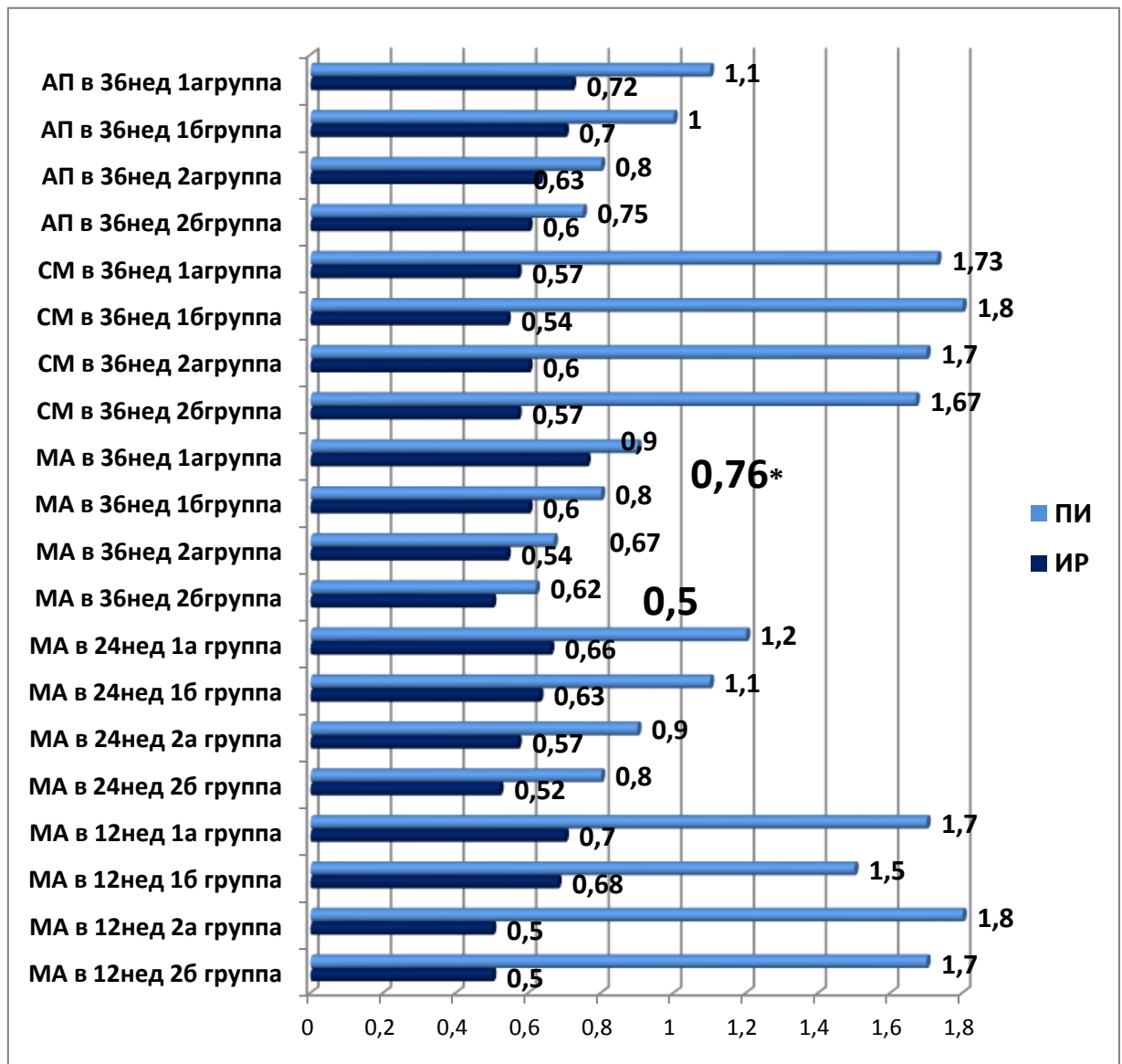
Таблица 5 - Корреляционная зависимость между уровнем магния в плазме крови АЧТВ, Д-димером, РФМК и ДПИД у пациенток с наличием ДСТ и без нее

Группы обследуемых беременных	Изучаемые показатели			
	АЧТВ	Д-димер	РФМК	ДПИД
1а подгруппа	rs= 0,5; n=37; p>0,05	rs= -0,4; n=21; p>0,05	rs= - 0,4; n=53; p>0,05	<u>rs= -0,7;</u> <u>n=44;</u> <u>p<0,05</u>
1б подгруппа	rs= 0,3; n=37; p>0,05	rs= -0,4; n=21; p>0,05	rs= -0,5; n=53; p>0,05	rs= -0,5; n=44; p>0,05
2а подгруппа	<u>rs= 0,5;</u> <u>n=37;</u> <u>p<0,05</u>	<u>rs= -0,5;</u> <u>n=21;</u> <u>p<0,05</u>	<u>rs= -0,7;</u> <u>n=53;</u> <u>p<0,05</u>	<u>rs= -0,6;</u> <u>n=44;</u> <u>p<0,05</u>
2б подгруппа	rs= 0,2; n=37; p>0,05	rs= -0,2; n=21; p>0,05	rs= -0,17; n=53; p>0,05	rs= -0,6; n=44; p>0,05

Методом ранговой корреляции Спирмена нами не было выявлено статистически значимой связи между уровнем магния в плазме крови и показателями гемостаза у пациенток 1 группы с признаками нДСТ. Значимая корреляция была выявлена между уровнем магния и уровнем ДПИД в моче у пациенток 1а подгруппы. У беременных 2а подгруппы на фоне дефицита магния была выявлена статистически значимая корреляция между уровнем магния и показателями гемостаза, а так же между магнием и ДПИД в моче. У условно здоровых беременных, во 2б подгруппе, корреляционная связь практически отсутствует. Более значимая корреляционная связь между

уровнем магния и биохимическим показателем распада коллагена (ДПИД), однако данные не достоверные $p > 0.05$.

Для оценки гемодинамики в системе мать-плацента-плод мы, помимо традиционного ультразвукового исследования плода в установленные сроки, проводили доплерометрию в сроках 12-13 недель, 24-25 и 36-37 недель (рисунок 2).



Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с результатами 26 подгруппы в 36-37 недель

Рис.2 - Показатели доплерометрии в разные сроки беременности у обследуемых пациенток

Полученные результаты указывают на более высокие цифры индекса резистентности и пульсационного индекса в исследуемых сосудах у пациенток 1 группы с признаками нДСТ по сравнению с пациентками 2

группы без патологии со стороны соединительной ткани. Статистически значимые изменения показателей гемодинамики были выявлены при измерении показателей в маточных артериях в сроке беременности 36-37 недель.

Показатели ИР и ПИ в артериях пуповины и средней мозговой артерии в пределах обследуемых групп в разные сроки беременности статистически не отличались.

При проведении анализа по частоте развития осложнений было выявлено, что преждевременные роды у пациенток 1 группы с нДСТ наблюдаются в 2,5 раз чаще по сравнению с пациентками без патологии соединительной ткани ($RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-8,0, $p<0,05$)). Несвоевременное излитие вод в 2,8 раз чаще ($RR=2,8$ (ДИ 95%, 0,7-11,2)). Аномалии родовой деятельности всего в 1,2 раза чаще при сравнении с пациентками без нДСТ ($RR=1,2$ (ДИ 95%, 0,3-5,4)). Преэклампсия в 1,7 раз чаще ($RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,1-26,2)). Родовой травматизм в 1,8 раз ($RR=1,8$ (ДИ 95%, 0,9-3,7)). Что говорит о том, что пациентки с ДСТ наиболее угрожаемы по развитию у них преждевременных родов. Что касается несвоевременного излития околоплодных вод, родового травматизма, преэклампсии они также чаще наблюдаются у пациенток с нДСТ, однако данные статистически не значимы ($p>0,05$).

При сравнении частоты развития осложнений у пациенток 1а и 2а подгрупп, на фоне дефицита магния по сравнению с условно здоровыми пациентками (2б подгруппа), были получены данные, указывающие на то, что преждевременные роды в 1,7 раз чаще наблюдаются у пациенток на фоне дефицита магния при наличии нДСТ по сравнению с пациентками на фоне дефицита магния при отсутствии патологии соединительной ткани ($RR=1,7$ (ДИ 95%, 1,1-14,2, $p<0,05$)). Это касалось и других показателей: несвоевременное излитие вод, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,2-17,7, $p>0,05$), аномалии родовой деятельности, $RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-16,4, $p<0,05$). Что указывает на более частое развитие у пациентов с дефицитом магния перечисленных осложнений.

У остальных пациенток роды произошли в сроке 37-40 недель беременности. В 1а подгруппе роды через естественные родовые пути были у 27 пациенток (72,97%), оперативное родоразрешение – у 10 (27,03%).

Наибольшее количество оперативных родов отмечено у пациенток 1 группы с нДСТ ($RR=1,6$ (ДИ 95%, 1,1-2,9, $p<0,05$)) по сравнению с пациентками 2 группы. При сравнении количества оперативных родов у пациенток 2 группы, без нДСТ обращает на себя внимание то, что у пациенток 2а подгруппы, с дефицитом магния, они проводятся в два раза

чаще по сравнению с контрольной группой (26 подгруппа) ($RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-5,2, $p<0,05$)).

При проведении корреляционного анализа Спирмена с целью выяснения связи между уровнем магния в плазме крови и весом новорожденных было установлено, что отмечается статистически значимая умеренная и заметная корреляционная связь. То есть, чем более выражен дефицит магния, тем больше вероятность рождения маловесного ребенка.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов, улучшающих перинатальные исходы у пациенток с ДСТ и гипوماгнемией, за счет доказанной значимости развития осложнений беременности от наличия у пациентки нДСТ, уровня магния в плазме крови, уровня биохимических маркеров распада коллагена, что помогло нам выработать алгоритм обследования пациенток, планирующих беременность, и подобрать адекватное лечение, которое поможет избежать развития возможных перинатальных осложнений. Считаем целесообразным продолжить клинические наблюдения за данными группами пациентов с целью возможного пересмотра клинического протокола прегравидарной подготовки у пациенток с ДСТ и гипوماгнемией для предоставления доказательной базы в Минздрав РФ.

Выводы

1. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими маркерами нДСТ является наличие у пациентки сколиоза (чувствительность данного признака 75%, специфичность 66,9%), анатомически узкого таза (чувствительность 72,7%, специфичность 65,3%), пролапса митрального клапана (чувствительность 66,7%, специфичность 65%), варикозной болезни вен нижних конечностей (чувствительность 50%, специфичность 64,4%), наличие в анамнезе самопроизвольных аборт ($RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,1-3,7), угрозы прерывания беременности ($RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-3,1)).
2. У пациенток с нДСТ и у беременных без патологии соединительной ткани на фоне гипوماгнемии отмечается повышенный уровень ДПИД в моче. У беременных с нДСТ и на фоне гипوماгнемии отмечается повышение ДПИД на 33,3%, у беременных с нДСТ при нормальном уровне магния в плазме крови на 26,7%, у пациенток без патологии соединительной ткани и на фоне сниженного уровня магния в плазме крови на 19,1%. По сравнению со здоровыми беременными уровень гликозаминогликанов в моче

статистически значимо выше у пациенток с нДСТ на 66,3% и у пациенток без патологии соединительной ткани, но при дефиците магния на 47,2% ($p < 0,01$). Изменения уровня фибронектина не имели достоверных значений. При определении генетических маркеров патологии магниевых каналов полиморфизмы выявлены не были.

3. Сниженный уровень магния в плазме крови беременных значительно ухудшает прогнозы течения беременности и родов. Коррекция магниевых статусов во время беременности малоэффективна.

4. У больных с нДСТ и у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом необходимо определять магний до беременности и своевременно проводить лечебно-профилактические мероприятия, что значительно улучшит перинатальные исходы. Для пациенток с нДСТ: угроза прерывания беременности $RR=2,6$ (ДИ 95%, 1,0-6,6), вероятность развития высокого риска перинатальных потерь $RR=1,9$ (ДИ 95%, 1,6-2,4). При отсутствии патологии соединительной ткани на фоне дефицита магния: угроза прерывания беременности, $RR=3,7$ (ДИ 95%, 1,4-10,2, $p < 0,05$), преждевременные роды, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 1,1-14,2, $p < 0,05$), несвоевременное излитие вод, $RR=1,7$ (ДИ 95%, 0,8-17,7, $p > 0,05$), аномалии родовой деятельности, $RR=2,5$ (ДИ 95%, 1,2-16,4, $p < 0,05$), оперативное родоразрешение, $RR=2,0$ (ДИ 95%, 1,2-5,2, $p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. В группу риска по недифференцированной дисплазии соединительной ткани следует включать женщин при наличии следующих заболеваний: сколиоз с юности, анатомически узкий таз, пролапс митрального клапана, варикозная болезнь нижних конечностей, осложненное течение беременности (невынашивание и/или недонашивание беременности, аномалии родовой деятельности).
2. Для определения интенсивности распада коллагена у пациенток с нДСТ, а также без него, но имеющих дефицит магния, следует определять уровни ДПИД, гликозаминогликанов в моче. Определение генетических маркеров патологии магниевых каналов у пациенток с дефицитом магния на фоне нДСТ и при ее отсутствии не рекомендуется.
3. Беременным с клиническими и биохимическими признаками несостоятельности соединительной ткани, а также пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом следует определять уровень магния в плазме крови. При уровне магния ниже 0,8 ммоль/л, при повышении уровня ДПИД выше 7,4 нмоль/л и гликозаминогликанов выше 7,1 мг/ммоль в моче

при беременности показано назначение препаратов магния, и препаратов, улучшающих метаболизм коллагена; при развитии симптомов угрозы прерывания беременности в I триместре назначать микронизированный прогестерон 400мг в сутки, во II и III триместрах - нифедипин 40мг в сутки, контроль показателей гемостаза ежемесячно.

4. При планировании беременности пациенткам с нДСТ и пациенткам с отягощенным акушерским анамнезом рекомендуется определять уровень магния в плазме крови, уровень ДПИД и гликозаминогликанов в моче и в качестве прегравидарной подготовки рекомендовать назначение препаратов магния, а также препаратов, направленных на улучшение процессов метаболизма коллагена. Планировать беременность рекомендуется при достижении нормативных показателей уровня магния в плазме крови.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Чикишева, А.А. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные эффекты /Э.М. Джобава, И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Ю.Э. Доброхотова // **Гинекология. – 2012. - Т. 14. – №5. - С. 55-59.**
2. Чикишева, А.А. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с дисплазией соединительной ткани /И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева, Ю.Э. Доброхотова, В.О. Маликова // **Гинекология. – 2018. - Т.20. - №5. – С. 42-45.**
3. Чикишева, А.А. Особенности течения беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани /И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева// **РМЖ. Мать и дитя. – 2020. – Т.3. - №3. – С. 182-188.**
4. Чикишева, А.А. Влияние дефицита магния на перинатальные исходы у пациенток с дисплазией соединительной ткани и без нее / И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева, Ю.Э. Доброхотова // **Акушерство и гинекология. – 2021. - №1. – С. 140-146.**
5. **Приоритетная справка по заявке на изобретение «Способ профилактики осложнений перинатального периода» №2020140928 от 11.12.2020г.**