

ОБМЕН ОПЫТОМ

©З.С. Ходжаева, С.Р. Гурбанова, 2011

З.С. ХОДЖАЕВА, С.Р. ГУРБАНОВА

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ С ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития России, Москва

Цель исследования. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) и недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) на основании комплексных, в том числе молекулярно-биологических, исследований.

Материал и методы. Осуществлены ретроспективный анализ историй родов 532 женщин и проспективная серия исследований у 140 женщин с ИЦН различного генеза. Проведены генотипирование методом полимеразной цепной реакции, биохимическое исследование уровня магния в периферической крови и слюне, определение содержания матриксных металлопротеиназ в периферической крови с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты исследования. Наиболее распространенными маркерами НДСТ явились высокорослость, варикозная болезнь, пролапс митрального клапана, миопия и нейроциркуляторная дистония. Различные гестационные осложнения, неблагоприятные исходы беременностей, осложненное течение родов и рождение недоношенных детей чаще отмечались в группах беременных с функциональной ИЦН и с ИЦН сочетанного генеза. Клиническая и лабораторная картина дефицита магния выявлена во всех группах обследуемых, а наиболее выраженный дефицит магния отмечался в группе беременных с ИЦН функционального генеза. При исследовании HLA I класса достоверно большая частота по сравнению с популяционной получена в отношении антигена В35. Достоверно более высокая частота аллеля А гена ESR 2014 G>A (OR 6,57—95% CI 1,96—22,02), выявленная в группе беременных с пролабированием плодного пузыря, свидетельствует о том, что носительство аллеля А гена ESR 2014 G>A является фактором риска угрожающих преждевременных родов.

Заключение. Детальный анализ полученных данных о связи ИЦН и НДСТ позволил подтвердить вклад синдрома НДСТ в развитие целого ряда акушерских осложнений и определить ИЦН как висцеральный маркер НДСТ. Полученные результаты будут способствовать акушерской настороженности и рациональной тактике ведения беременности у женщин с НДСТ.

Ключевые слова: беременные, истмико-цервикальная недостаточность, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Z.S. KHODZHAYEVA, S.R. GURBANOVA

CLINICAL AND PATHOGENETIC RATIONALE FOR THE USE OF MAGNESIUM PREPARATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH ISTHMIC CERVICAL INSUFFICIENCY AND UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Academician V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

Objective. To provide a clinical and pathogenetic rationale for obstetric management tactics for pregnant women with isthmio-cervical insufficiency (ICI) and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) on the basis of complex studies, including molecular biological ones.

Subjects and methods. A retrospective analysis of delivery records was made in 532 women and a prospective series of studies was conducted in 140 women with ICI of varying genesis. Genotyping was carried out using polymerase chain reaction; a biochemical study of the levels of magnesium was made in peripheral blood and saliva; the peripheral blood concentrations of matrix metalloproteinases were measured by enzyme immunoassay.

Results. The most common markers of UCTD were tall stature, varicosity, mitral valve prolapse, myopia, and neurocirculatory dystonia. Various gestational complications, poor pregnancy outcomes, complicated labor, and birth of premature babies were more frequently noted in groups of pregnant women with functional ICI and those with ICI of mixed genesis. The clinical and laboratory patterns of magnesium deficiency were found in all groups of the examinees, the most pronounced magnesium deficiency being in the pregnant women with ICI of functional genesis. Study of HLA class I showed that the frequency of HLA-B35 antigen was significantly increased as compared to the general population. The significantly higher frequency of the A allele of the ESR-2014 G > A gene (OR 6.57—95% CI 1.96—22.02), detected in pregnant women with the prolapsed fetal bladder, suggests that carriage of the A allele of the ESR-2014 G>A gene is a risk factor for threatening premature labor.

Conclusion. A detailed analysis of the data obtained on ICI-UCTD relationships could confirm the contribution of UCTD to the development of a variety of obstetric complications and define ICI as a visceral marker of UCTD. The findings will promote obstetric alertness and rational management tactics for pregnant women with UCTD.

Key words: pregnant women, isthmic cervical insufficiency, undifferentiated connective tissue dysplasia.

Поздние репродуктивные потери, которые в настоящее время относятся к очень ранним (22–24 нед беременности) и ранним (24–27 нед беременности) преждевременным родам, являются социально значимой проблемой. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), возникающая вследствие преждевременного созревания шейки матки под воздействием разнообразных этиологических факторов, является причиной преждевременных родов до 33–34 нед беременности в 8,9% случаев [9].

В последние годы благодаря достижениям медико-биологических наук проблема ИЦН рассматривается с новых позиций. Если раньше это осложнение беременности рассценивалось как результат эндокринопатий (так называемой гиперандрогении, или врожденной дисфункции коры надпочечников) или травматизации шейки матки при предшествующих беременностях, то в настоящее время установлено, что шейка матки, являясь фиброзным органом, переживает качественные изменения на протяжении беременности, которые обуславливают ее преждевременное или своевременное созревание, что в конечном счете определяет сроки наступления родов. Вместе с тем процессы ремоделирования цервикальной ткани, лежащие в основе преждевременного созревания шейки матки, остаются невыясненными [2]. В связи с этим диагностика, уточнение предикторных маркеров, а также профилактика ИЦН могут внести свой вклад в предотвращение преждевременных родов.

Известно, что шейка матки состоит из коллагена и протеогликанов. Так, содержание соединительной ткани в нижнем маточном сегменте достигает 90–95%, а в шейке матки – 75% [3,4]. Установлено, что магний, дефицит которого широко распространен среди населения [5],

играет важную роль в метаболизме коллагена, изменение которого обуславливает преждевременное созревание шейки матки. Поэтому представляет определенный интерес рассмотрение проблемы ИЦН с точки зрения дисфункции (дисплазии) соединительной ткани (ДСТ).

Установлено, что созревание шейки матки связано с активным воспалительным процессом с участием макрофагов и нейтрофилов, которые совместно с цитокинами способствуют деградации экстрацеллюлярного матрикса [19]. Известно, что функция шейки матки, которая является фиброзным органом с высоким содержанием коллагена, регулируется в течение беременности процессами магнийзависимого метаболизма коллагена и протеогликанов [15, 22].

Нарушение ее состоятельности может рассматриваться как проявление недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

Показано, что в условиях недостаточности магния нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Соответственно, гипомagneзиемия, имеющая место во время беременности, усугубляет наследственные или приобретенные дефекты соединительной ткани.

Исследования, посвященные изучению течения беременности у женщин с НДСТ, крайне ограничены, а ИЦН не рассматривалась до настоящего времени как проявление нарушенной соединительной ткани.

В литературе отсутствуют данные о полиморфизме генов, ответственных за ремоделирование соединительной ткани у беременных с осложненной (пролабирование плодного пузыря) и неосложненной ИЦН и НДСТ.

Суммированные выше многочисленные и постоянно дополняющиеся данные о биохимической роли магния являются основой для разработок в области прикладной медицины.

Целью настоящего исследования явилось клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики ведения беременных с ИЦН и НДСТ на основании комплексных, в том числе молекулярно-биологических, исследований.

Для корреспонденции:

Ходжаева Зульфия Сагдуллаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. второго отделения акушерской патологии беременности ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (8-495) 438-14-77
E-mail: zkhodjaeva@mail.ru

Материал и методы исследования

Настоящее исследование включало два основных этапа: ретроспективный и проспективный. В рамках ретроспективного исследования проведен анализ 532 историй родов женщин с ИЦН. Средний возраст женщин составил $31,7 \pm 4,5$ года. При проспективном исследовании нами были обследованы 140 женщин в возрасте $31,3 \pm 5,2$ года.

Контрольную группу для проспективной серии наблюдений составили 30 первобеременных (после 20 нед беременности) женщин с физиологическим течением беременности в возрасте $29,2 \pm 3,6$ года. При анализе использовалась балльная оценка степени выраженности ДСТ (Т.Ю. Смольнова, 2004) [8].

Генетическое исследование маркеров нарушения соединительной ткани было проведено 83 пациенткам основной группы.

Контрольную группу для генетического исследования составили 117 родильниц, беременность которых протекала без признаков ИЦН.

Критерии включения в проспективную группу исследований: самопроизвольная одноплодная беременность и диагностированная ИЦН по данным мануального и ультразвукового исследований. Женщины с дифференцированными формами дисплазии соединительной ткани (синдромы Элерса–Данлоса, Морфана, Рендю–Ослера), многоплодными беременностями и пороками развития плода были исключены из исследования.

Всем беременным было проведено тщательное клинико-анамнестическое, клинико-лабораторное обследование (в том числе ультразвуковое, УЗ-доплерометрическое, кардиотокографическое, гемостазиологическое, гормональное, биохимическое, вирусологическое, микробиологическое), а также специальные методы исследования, к которым относятся генотипирование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), биохимическое определение уровня магния в периферической крови и слюне, определение содержания матриксных металлопротеиназ в периферической крови с помощью иммуноферментного анализа.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного продукта SPSS версии 15.0. Для определения статистической значимости различий частот аллелей и генотипов в различных группах применялся критерий Фишера. Для определения достоверности различий между выборками использован критерий *U* Манна–Уитни для несвязанных совокупностей.

Для оценки влияния факторов риска было рассчитано отношение шансов (OR). Значение OR приведено с 95% доверительным интервалом. Расчет OR проводили с помощью свободное распространяемого программного продукта WINPEPI версии 9.7 (PEPI-for-Windows <http://www.brixtonhealth.com>, Abramson, J.H.)

Все анамнестические, клинические, лабораторные данные обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты исследования и обсуждение

Одной из задач ретроспективного исследования, кроме оценки частоты и структуры маркеров НДСТ, явилось подтверждение связи ИЦН и НДСТ.

С целью определения роли выявленных в процессе исследования маркеров НДСТ пациентки были разделены в зависимости от генеза ИЦН на 3 группы: группу функциональной ИЦН, группу органической (анатомической) ИЦН и группу ИЦН сочетанного генеза.

При проведении сравнительного анализа клинико-анамнестических данных у женщин вышеуказанных трех изучаемых групп были выявлены следующие достоверные различия: хронический тонзиллит в группе функциональной ИЦН встречался чаще, чем в остальных изучаемых группах (28,2, 11,3 и 18,9% соответственно; $p < 0,05$). А в группе органической ИЦН хронический тонзиллит отмечался в 2 раза реже, чем в группе функциональной ИЦН. Следует отметить, что хронический воспалительный процесс, возможно, был обусловлен несостоятельностью соединительной ткани в результате изменения активности коллагеназ (матриксных металлопротеиназ – ММП 2-го и 9-го типа) [12, 16].

При анализе генеративной функции среди обследованных женщин было отмечено, что первобеременных (50,6%) женщин было достоверно больше в группе функциональной ИЦН, а повторнобеременных было больше в группе органической ИЦН (97,9%) и ИЦН сочетанного генеза (97,1%).

Развитие ИЦН у первобеременных женщин, т. е. при отсутствии каких-либо вмешательств на шейке матки, подтверждает функциональный генез ИЦН и, наоборот, наличие ятрогенных воздействий в анамнезе у повторнобеременных женщин на шейке матки указывает на органическую этиологию ИЦН.

Висцеральные и фенотипические маркеры НДСТ достоверно чаще выявляли в группах беременных с функциональной ИЦН и ИЦН сочетанного генеза по сравнению с беременными с ИЦН органического генеза. Распределение их по частоте среди этих трех обследованных групп было следующим: высокорослость – 38,9, 27,7 и 9,3%, варикозная болезнь – 24,8, 27 и 8,2%, пролапс митрального клапана – 8,7, 8,7 и 0%, нейроциркуляторная дистония – 41,9, 36,5 и 11,3%, миопия – 15,7, 18,9 и 7,2% и трахеобронхиальная дисфункция – 19,5, 18,2 и 5,1% ($p < 0,05$). Нефроптозы и язвенная болезнь были выявлены только в группе функциональной ИЦН (6 и 4% соответственно; $p < 0,05$).

При исследовании течения беременности нами было выявлено достоверно более высокая частота «акушерских» маркеров НДСТ [6] у пациенток с функциональной ИЦН и ИЦН сочетанного генеза по сравнению с таковой у беременных с органической (анатомической) ИЦН: патологическая плацентация (полное и неполное предлежание плаценты) – 13,7, 12,4 и 0% соответствен-

но, первичная слабость родовой деятельности — 8, 10,9 и 0% соответственно, кровотечение в III триместре и раннем послеродовом периоде — 7, 2,2 и 0% соответственно, несвоевременное излитие околоплодных вод — 52, 56,9 и 36,1% соответственно, дисфункция лонного сочленения — 8, 7,3 и 0% соответственно ($p < 0,05$). Полученные нами данные согласуются с многочисленными публикациями в отечественной литературе о повышенной частоте гестационных осложнений среди женщин с НДСТ. Так, по данным Е.Г. Кудиновой, ранние сроки беременности у женщин с НДСТ осложняются чаще угрозой прерывания, патологической плацентацией, токсикозом первой половины беременности и железодефицитными состояниями [7]. Данные исследования О.В. Козиновой также подтверждают повышение риска развития угрозы прерывания, гестозов и плацентарной недостаточности у женщин с НДСТ [4].

Таким образом, ретроспективный анализ выявил наличие «больших» и «средних» висцеральных признаков НДСТ (варикоз вен нижних конечностей, пролапс митрального клапана, НЦД, миопия, высокорослость) у беременных с ИЦН. В то же время сравнительный анализ клинико-anamnestических данных выявил закономерную большую отягощенность соматическими заболеваниями, а также достоверно более высокую частоту фенотипических, висцеральных и «акушерских» маркеров НДСТ в группах функциональной ИЦН и ИЦН сочетанного генеза. Полученные результаты позволяют расценивать ИЦН как висцеральный маркер НДСТ.

Определенный интерес представляет проведенное исследование системы HLA I класса у 62 беременных с ИЦН и НДСТ. Основанием для этого послужили данные В.И. Коненкова и Nicolas M. Orsi об иммуногенетической детерминированности больных с ДСТ, обусловленной повышенной частотой антигенов A28, B35, Cw5 и др. [5, 17]. Результаты нашего исследования свидетельствуют о наиболее высокой частоте встречаемости антигенов B35, A2, A28, B18, Cw5. Обращает на себя внимание наличие антигена B35 в каждом втором случае во всех группах (53,6; 46,6 и 47,4% соответственно). Вследствие этого определенным интересом представляют данные литературы о связи антигена B35 с врожденным дефицитом магния [2].

В проспективной серии исследований 140 беременных ИЦН, средний возраст которых составил $31,3 \pm 5,2$ года, так же, как и в ретроспективной серии, были распределены на 3 группы. Возраст первобеременных контрольной группы составил $28,5 \pm 4,3$ года.

Согласно проведенной балльной оценке степени выраженности критериев ДСТ по шкале Т.Ю. Смольновой (2003), у всех обследованных женщин с ИЦН отмечалась умеренно выраженная ДСТ, которая составила $14,1 \pm 1,8$ балла. Однако, несмотря на наличие признаков умеренно выраженной (нетяжелой) ДСТ, ИЦН имела место во всех случаях.

В группе пациенток с функциональной ИЦН преобладали первобеременные и первородящие женщины (45,4 и 85,6% соответственно; $p < 0,01$), а среди пациенток с органической ИЦН, наоборот, преобладали повторнобеременные первородящие женщины (92,3 и 26,9% соответственно; $p < 0,001$). В группе ИЦН сочетанного генеза все пациентки были повторнобеременными.

По данным О.В. Козиновой, у первобеременных с НДСТ установлена прямая сильная и достоверная корреляция между степенью фенотипических проявлений ДСТ и частотой возникновения ИЦН ($r = 0,875$, $p > 95\%$) [4]. Преобладание в группе функциональной ИЦН первобеременных пациенток является следствием нарушения баланса между мышечной и соединительной тканью и свидетельствует о «слабости» соединительной ткани.

Среди фенотипических признаков НДСТ у пациенток с ИЦН различного генеза обращала на себя внимание повышенная частота следующих маркеров: высокорослость, астеническое телосложение, сколиоз, плоскостопие, светлокость, растяжимость тканей, рыжий цвет волос, веснушки и пигментация.

Наиболее распространенными висцеральными маркерами НДСТ среди беременных с ИЦН функционального и сочетанного генеза по сравнению с беременными с органической ИЦН и контрольной группой явились повышенная кровоточивость тканей (18,2, 11,5, 7,7 и 0% соответственно), легкое образование синяков (28,4, 23,1, 11,5 и 3,3% соответственно), варикозная болезнь (10,2; 26,9; 19,2 и 3,3% соответственно), пролапс митрального клапана (12,5, 7,7, 3,8 и 0% соответственно), нейроциркуляторная дистония (26,1, 30,7, 3,8 и 3,3% соответственно), миопия (12,5, 11,5, 7,7 и 3,3% соответственно) запоры (30,7, 26,9, 19,2 и 13,3% соответственно) и гастродуоденит (44,3, 15,4, 15,4 и 3,3% соответственно).

Таким образом, при клинико-anamnestическом исследовании частота большинства маркеров НДСТ в группе беременных с функциональной ИЦН оказалась значительно выше, чем в группе беременных с органической ИЦН и в контрольной группе, а общая отягощенность признаками «слабости» соединительной ткани имела место в основном в группах беременных с функциональной ИЦН и с ИЦН сочетанного генеза. Беременные с маркерами НДСТ (высокорослость, пролапс митрального клапана, трахеобронхиальная дисфункция, варикозная болезнь, нейроциркуляторная дистония, миопия) составляют группу риска развития ИЦН и нуждаются в тщательном динамическом мануальном (во II триместре каждые 2 нед) и УЗ-контроле за состоянием шейки матки.

По данным М.В. Sennstrom, в основе процесса созревания шейки матки лежит воспалительная реакция, медиаторами которой являются различные цитокины [18].

Учитывая важное значение инфекционно-воспалительного фактора в генезе ИЦН, мы проводили инфекционный скрининг (мазок на степень чистоты, микробиологическое исследование мазка

из цервикального канала с определением чувствительности к антибиотикам, ПЦР-диагностика). В дальнейшем по показаниям назначали медикаментозную коррекцию выявленных изменений, в том числе с применением антибиотиков, разрешенных во время беременности.

По результатам сравнительного анализа инфекционной отягощенности изучаемых групп можно заключить, что и бактериальная, и вирусная инфекции имели большую распространенность среди беременных с ИЦН по сравнению с контрольной группой, а достоверно значимое преобладание инфекционного фактора отмечалось среди пациенток с органической ИЦН и с ИЦН сочетанного генеза. Так, по сравнению с функциональной ИЦН и контрольной группой в группе с органической ИЦН преобладали вагинит (мазок 2–3-й степени чистоты) – 57,7%, бактериальная инфекция, диагностированная микробиологическими методами (обнаруженный рост $\geq 10^5$ КОЕ), – 46,1% и вирусно-бактериальная инфекция – 38,5% ($p < 0,001–0,05$). В то же время частота выявленных инфекционно-воспалительных показателей была достоверно выше среди беременных с ИЦН сочетанного генеза по сравнению с таковой у беременных с функциональной ИЦН и в контрольной группе ($p < 0,001–0,05$).

Аналогично ретроспективному исследованию нами был проведен анализ типирования клеток системы HLA I класса у 32 женщин проспективной серии исследований. Наиболее распространенными антигенами оказались A2, A28, B18, B35, Cw4. При сравнении частоты перечисленных антигенов у беременных с ИЦН и НДСТ с популяционными данными достоверно большая частота получена лишь в отношении антигена B35 (45,4, 50, 45,4 и 20% соответственно; $p < 0,05$).

Таким образом, нами выявлено, что у беременных с ИЦН и НДСТ частота антигена B35 системы HLA-I, возможно связанного с дефицитом магния, выше популяционной (59,6 и 20,0% соответственно) и свидетельствует о вероятной генетической предрасположенности к нарушению метаболизма соединительной ткани.

У всех пациенток с ИЦН отмечались следующие осложнения беременности: угроза прерывания беременности в ранние сроки в 100% случаев, ранний токсикоз беременных (34,1, 19,2 и 23,1% соответственно по группам), развитие умеренной преэклампсии (4,5, 3,8 и 7,7% соответственно), несвоевременное излитие околоплодных вод (47,7, 46,1 и 42,3% соответственно). В то же время у беременных с ИЦН функционального и сочетанного генеза достоверно чаще отмечались варикоз вен различных отделов малого таза по данным УЗИ (25 и 11,5% соответственно) и разрывы мягких родовых путей (21,6 и 48,3% соответственно; $p < 0,05$).

Высокая частота акушерских осложнений, в том числе акушерского травматизма (разрывов мягких родовых путей) и кровотечений, особенно при ИЦН функционального и сочетанного генеза, требует аккуратного исследования в родах, бережного

акушерского пособия при рождении, тщательного осмотра мягких родовых путей (особенно шейки матки) и профилактики кровотечения в родах и раннем послеродовом периоде.

Преждевременные роды чаще имели место в группах беременных с ИЦН функционального и сочетанного генеза по сравнению с аналогичным показателем у беременных с органической ИЦН (34,1, 34,6 и 19,2% соответственно; $p < 0,001–0,05$).

У большинства доношенных новорожденных ранний неонатальный период протекал без осложнений (64,7, 80,7 и 65,4% соответственно).

По итогам анализа акушерского статуса обследованных женщин можно заключить, что различные гестационные осложнения, неблагоприятные исходы беременностей, осложненное течение родов и рождение недоношенных детей чаще отмечались в группах беременных с функциональной ИЦН и с ИЦН сочетанного генеза.

Одной из задач настоящего исследования явилось изучение уровня магния у беременных с маркерами НДСТ как одного из основных патогенетических предикторов развития несостоятельности соединительной ткани.

Пациенток обследуемых групп опрашивали по сводной анкете симптомов дефицита магния, условно разделенных на 5 групп: сердечно-сосудистые, висцеральные, мышечные, эндокринно-обменные и неврологические. По результатам опроса выявлены следующие достоверные различия: пациенткам из группы беременных с функциональной ИЦН по сравнению с органической ИЦН была свойственна достоверно более высокая частота ($p < 0,01–0,05$) альгоменореи (37,5 и 7,7% соответственно), повышенного тонуса матки (45,4 и 15,4% соответственно), тахикардии (26,1 и 11,5% соответственно) и нарушения сна (34,1 и 15,4% соответственно). У беременных с ИЦН сочетанного генеза по сравнению с органической ИЦН достоверно чаще ($p < 0,01–0,05$) встречались парестезии (46,1 и 19,2% соответственно), судороги мышц (26,9 и 3,8% соответственно), повышенный тонус матки (50 и 15,4% соответственно), общая усталость (19,2 и 11,5% соответственно).

Таким образом, нами было выявлено, что распространенность симптомов дефицита магния превалирует в группах беременных с функциональной ИЦН и ИЦН сочетанного генеза. Вместе с тем следует отметить, что симптомы дефицита магния имеются у всех беременных изучаемых групп независимо от наличия или отсутствия гестационных осложнений в связи с физиологической гипоманией, свойственной состоянию беременности.

Согласно рекомендациям ВОЗ (2002), норма содержания магния в сыворотке крови у взрослых составляет 0,75–1,26 ммоль/л, у беременных женщин – 0,8–1,05 ммоль/л [11].

Исследование уровня магния в периферической крови не отражает настоящего дефицита магния, и в большинстве случаев данный показатель находится в пределах нормативных значений (0,66–0,85 ммоль/л). Наиболее информативным методом изучения концентрации магния является определе-

ние его в слюне. Достоверно низкие концентрации магния в слюне мы выявили во всех трех группах: при функциональной ИЦН — $0,18 \pm 0,06$ ммоль/л, при органической ИЦН — $0,31 \pm 0,09$ ммоль/л, в группе беременных с ИЦН сочетанного генеза — $0,31 \pm 0,08$ и в контрольной группе — $0,42 \pm 0,06$ ммоль/л по сравнению с лабораторными нормативами — $0,72 \pm 1,02$ ммоль/л ($p < 0,05$). Однако наиболее выраженный дефицит магния, как показано, имел место у беременных с функциональной ИЦН.

В связи с полученными данными наблюдавшиеся нами беременные были переведены на прием лечебных доз препарата магнерот (3000 мг в сутки) с содержанием магния оротата в 1 таблетке 500 мг (содержание ионизированного магния 32,8 мг).

Динамическое исследование уровня магния в слюне в процессе лечения препаратом магнерот было проведено у 32 беременных 1-й группы, 22 пациенток 2-й группы, 19 беременных 3-й группы и у 16 беременных контрольной группы. Градиент прироста уровня магния (через 30, 60, 90 дней) во всех группах был равен $0,04 \pm 0,02$ ммоль/л. Вместе с тем накануне родов (приблизительно в 38 нед беременности) уровень магния в слюне возвращался к показателям, полученным на 60-й день приема препарата. Одним из объяснений этого факта является повышение потребления магния с прогрессированием беременности и физиологической подготовкой организма к родам [1, 3]. При подготовке к беременности всем женщинам с фенотипическими и висцеральными маркерами НДСТ показано назначение магния оротата в профилактических дозах — 1500 мг в сутки, а также целесообразно исследовать уровень магния в слюне. При выявленном дефиците магния ($< 0,42$ ммоль/л) показано назначение магния оротата в лечебных дозах — 3000 мг в сутки до 37 нед беременности.

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости дотации магния женщинам с НДСТ не только во время беременности, но и на этапе прекоцепционной подготовки.

Следующим этапом лабораторного исследования процессов, происходящих в структуре соединительной ткани при НДСТ, было изучение состояния экстрацеллюлярного матрикса как одного из основных ее составляющих. Дегградация экстрацеллюлярного матрикса происходит под воздействием специфических коллагеназ — ММП-2 и ММП-9. При индивидуальном анализе различных уровней ММП повышенный уровень ММП-9 встречался достоверно чаще, чем ММП-2. Так, уровень ММП-9 был повышен у 31,8% пациенток группы ИЦН функционального генеза и у 10,5% пациенток группы ИЦН сочетанного генеза ($p < 0,05$), что подтверждает патогенетическую роль данной ММП в реорганизации соединительной ткани при созревании шейки матки.

Мы изучали частоту следующих полиморфизмов генов, ответственных за морфофункциональное состояние соединительной ткани: а) полиморфизмы структурных белков соединительной

ткани — LAMC: C>T [rs10911193], COL2A1:C>A [rs1635529], COL3A1:A>G (A698T), COL1A1:-1997 G>T; б) полиморфизмы генов, связанных с деградацией ЭЦМ, — MMP9 855 A>G (Gln 279Arg), MMP2:1306 C>T, MMP2:735 A>C, MMP3:1171 5A>6A, TIMP-3:-1296 T>C; в) полиморфизмы гена эстрогенового рецептора альфа — ESR1:351 A>G (Xbal), ESR1:2014 G>A, ESR:397 C>T (PvuII); г) полиморфизмы гена фактора роста эндотелия сосудов — VEGF:-634 G>C, VEGF:-2578 A>C (5'-UTR), VEGF:936 C>T.

При исследовании 15 вышеперечисленных генных полиморфизмов и проведении сравнительного анализа полученных результатов в трех группах ММП достоверных различий в их частоте не выявлено. Однако при выделении группы беременных с осложненной ИЦН (пролабированием плодного пузыря) при данной беременности нами была выявлена достоверно более высокая частота аллеля А гена ESR 2014 G>A (OR 6,57; 95% CI 1,96–22,02), что с определенной долей доказательности свидетельствует о том, что носительство аллеля А гена ESR 2014 G>A является фактором риска преждевременных родов.

Приведенные выше результаты молекулярно-генетического исследования показали, что беременным с ИЦН и НДСТ умеренной степени показано исследование полиморфизма гена ESR1:2014 G>A для возможности предикции осложненного течения ИЦН (пролабирование плодного пузыря). При выявлении генотипов 2014 GA и 2014 AA гена ESR1 беременным с ИЦН и НДСТ в комплексе лечебных мероприятий показано динамическое (при необходимости каждые 2–4 нед) исследование флоры генитального тракта на наличие/активацию вирусно-бактериальной, в том числе урогенитальной, инфекции и проведение соответствующей терапии с целью профилактики пролабирования плодного пузыря и угрожающих преждевременных родов.

Таким образом, детальный анализ полученных данных о связи ИЦН и НДСТ позволил нам не только подтвердить вклад данного синдрома в развитие ряда акушерских осложнений, но и определить ИЦН как висцеральный маркер НДСТ. Кроме того, нами уточнен вклад отдельных этиопатогенетических факторов, а именно врожденного/приобретенного дефицита магния, уровней ММП-2 и ММП-9, иммуногенетической детерминированности (B35), в развитие синдрома НДСТ. Изучение полиморфизма генов, ответственных за состояние соединительной ткани, позволило выделить группу беременных высокого риска преждевременных родов. Своевременное применение профилактических и лечебных доз препаратов магния (магнерот) у беременных, начиная с этапов планирования беременности, позволит избежать многочисленных осложнений течения беременности и периода новорожденности. Полученные результаты будут способствовать акушерской настороженности и рациональной тактике ведения беременности у женщин с НДСТ.

Литература

1. *Городецкий В.В.* Препараты магния в медицинской практике: малая энциклопедия магния. — М.: Медпрактика, 2004.
2. *Громова О.А.* Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани // Журн. для практикующих врачей. — 2008. — № 1. — С.23—32.
3. Клеменов А.В. и др. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Пробл. репрод. — 2005. — № 3. — С.85—88.
4. *Козина О.В., Мельник Е.В., Бархина Т.Г.* Морфофункциональная характеристика плодных оболочек при недифференцированной дисплазии соединительной ткани у матери: Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. — М., 2008.
5. *Коненков В.И., Готов А.В.* Иммуногенетическая детерминированность жизненного цикла больных дисплазией соединительной ткани: Материалы VII международной конференции. — Ставрополь, 2005.
6. *Кошелева Н.Г.* Лечение и профилактика поздних гестозов препаратами магния: Метод. указания. — СПб., 2002.
7. *Кудинова Е.Г.* Характеристика ранних сроков беременности у женщин с недифференцированными коллагенозами: Заочная электронная конференция «Диагностика, терапия, профилактика социально значимых заболеваний человека», 2009.
8. *Смольнова Т.Ю., Смольнова А.С., Адамян Л.В., Ляшко Е.С.* Ассоциированная патология органов малого таза и тазового дна у больных с дисплазией соединительной ткани: Материалы Первой Всероссийской. научно-практической конференции // Омский науч. вестн. — 2005. — Т. 32, № 5. — С. 83—84.
9. *Burke C., Morrison J.J.* Perinatal factors and preterm delivery in an Irish population // J. Perinat. Med. — 2000. — Vol. 28. — P. 49—53.
10. Cochrane database of Systematic Reviews 2002; Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121.
11. Hazardous chemicals in human and environmental health. — WHO, 2002. — P. 312.
12. *Heaps B.R., House M., Socrate S.* et al. Matrix biology and preterm birth / Eds. F. Petraglia, J.F.Strauss III, S.G.Gabbe, G.Weiss. — Oxford: Informa Press, 2007. — P. 70—93.
13. *Jean Durlach.* New data on the importance of gestational Mg deficiency // J. Am. college of nutrition. — 2004. — Vol. 23, № 6. — P. 6945—7005.
14. *Jorgensen A.L., Alfirovic Z., Smith C. T.* Cervical stitch (cerclage) for prevention pregnancy loss: individual patient data meta-anakysis // Int. J. Obstet. Gynecol. — 2007. — P. 1460—1476.
15. *Matthias Winkler, Werner J. Rath.* Changes in the cervical extracellular matrix during pregnancy and parturition // Perinatal medicine. — 1999. — Vol. 27. — P. 45—61.
16. *Nagase. H.* Matrix metalloproteinases 1, 2 and 3: Substrate specificities and activation mechanisms/ Eds. P.C.Leppert, J.F. Woessner. The extracellular matrix of the uterus, cervix and fetal membranes: synthesis, degradation and hormonal regulation. — New York, 1999. — P. 28—44.
17. *Nicolas M. Orsi* Genetics of preterm labour // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., Pret. Lab. — 2007. — Vol.21, № 5. — P. 757—772.
18. *Rachael Simcox.* Cervical cerclage in the prevention of preterm birth // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol., Pret. Lab. — 2007. — Vol. 21, № 5. — P. 831—842.
19. *Romero R., Erez O., Espinoza J.* Intrauterine infection, preterm labour and cytokines // J. Soc. Gynec. Invest. — 2005. — Vol. 12. — C. 12463—12465.
20. *Schimatschek H.F., Rempis R.* Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals // Magnes Res. — 2001. — Vol. 14, № 4. — P. 283—290.
21. *Sennstrom Maria B.* et al. /Molecular Human cervical ripening, an inflammatory process mediated by cytokines // Hum. Reprod. — 2000. — Vol. 6, № 4. — P. 375—381.
22. *Stygar D.* et al. Increased level of matrix metalloproteinases 2 and 9 in the ripening process of the human cervix // Mol. Hum. Reprod. — 2004. — Vol. 7, № 9. — P. 881—886.
23. *Young G.L., Jewell D.* Interventions for leg cramps in pregnancy.
24. Cochrane database of Systematic Reviews 2002; Issue 1. Art. No.: CD000121. DOI: 10.1002/14651858.CD000121.

© Коллектив авторов, 2011

Н.А. ЧУХАРЕВА, Е.А. УШКАЛОВА, А.Ю. БЕВЗ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗАПОРА У БЕРЕМЕННЫХ

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова
Минздравсоцразвития России, Москва

В статье рассматриваются критерии диагностики функциональных запоров и принципы их лечения в период беременности. Большое внимание уделено выбору лекарственной терапии с позиции безопасности для плода и влиянию на течение беременности. Освещены данные отечественных и зарубежных авторов, подтверждающие эффективность и безопасность лактулозы во время беременности. Приведены результаты опроса 1082 врачей, принимающих участие в ведении беременных, которые показали, что около 40% специалистов отдают предпочтение эффективным и безопасным препаратам лактулозы.

Ключевые слова: дюфалак, лактулоза, запор, беременность.

N.A. CHUKHAREVA, E.A. USHKALOVA, A.Yu. BEVZ

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF FUNCTIONAL CONSTIPATION IN PREGNANT WOMEN

Academician V. I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology,
Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

The paper considers criteria for the diagnosis of functional constipations and principles in their treatment during pregnancy. Great attention is given to the choice of drug therapy in the context of its safety for a fetus and its impact on the course of pregnancy. The data by Russian and foreign authors are given, which support the efficacy and safety of lactulose during pregnancy. The results of interviews of 1082 physicians participating in the management of pregnant women are presented, which show that about 40% of the specialists prefer effective and safe lactulose preparations.

Key words: dufalac, lactulose, constipation, pregnancy.

Диагноз функционального запора в соответствии с диагностическими критериями, сформулированными в 1999 г. на Всемирном съезде гастроэнтерологов в Риме (Римские критерии II), ставят при наличии следующих признаков:

- менее 3 дефекаций в неделю;
- натуживание, которое занимает более 25% времени акта дефекации;
- стул фрагментированный, твердый по консистенции, в небольшом объеме, занимающий более 25% акта дефекации;
- ощущение неполного опорожнения более чем в 25% актов дефекации;
- ощущение аноректального препятствия более чем в 25% актов дефекации;
- мануальные способы облегчения эвакуации содержимого более чем в 25% актов дефекации

(например, эвакуация с помощью пальцев, поддержка тазового дна).

Запор представляет собой весьма актуальную проблему, по данным отдельных исследований, им страдает от 10 до 50% населения развитых стран [6]. Он является одной из наиболее частых жалоб во время беременности. По мнению одних авторов, распространенность запора в период беременности составляет 11–38% [20], по данным других авторов – до 60% [3]. Следует отметить, что по оценке самих пациенток распространенность запоров выше, чем по оценкам специалистов (табл. 1) [15].

Таблица 1. Распространенность запоров в период беременности и после родов (в %)

Анкетирование	I триместр	II триместр	III триместр	Лактация
Самооценка	45,4	37,1	39,4	41,8
Оценка специалиста (в соответствии с Римскими критериями II)	29,6	19,1	21,8	24,7

Для корреспонденции:

Чухарева Наталья Александровна, мл. науч. сотр. терапевтического отделения
ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова Минздравсоцразвития России
Адрес: 119997, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Телефон: (8-495) 438-26-33
E-mail: extralab@mail.ru