

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Шавзи Н.Н.,

Самаркандский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности оболочек плода и излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности. Целью исследования: улучшить перинатальные исходы, в условиях развития осложнений беременности ПРПО. Было обследовано 128 пациентки. Основную группу составили 93 беременных и 35 из них контрольная группа, у обследованных беременных с ПРПО в сыворотке крови исследовались матриксные металлопротеиназы I и 9 типа (ММП-I и ММП-9). Результаты исследования показали, что выявленный дисбаланс коллагенов I и III типов обусловленной с высокой активностью металлопротеаз, что свидетельствуют о преобладании синтеза коллагена III типа, относящегося к эмбриональным белкам с низкой прочностью, что коррелирует с системным снижением уровня коллагена, определяющего целостность соединительной ткани в плодных оболочках и слизистой эндометрия. Таким образом, у беременных с ПРПО имеет место изменение активности матриксных металлопротеиназ 1,3,9 типа в сыворотке крови, свидетельствующие о ремоделировании соединительной ткани, указывающие на одной из причин ПРПО у беременных женщин.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных женщин, матриксные металлопротеиназы, коллаген, фибронектин.

MODERN APPROACHES IN DIAGNOSTICS OF THE PREMATURE RUPTURE OF FETAL MEMBRANES AT PREGNANT WOMEN

Shavazi N.N.,

Samarkand State Medical Institute.

✓ Resume,

The Premature Rupture of Fetal Membranes (PRFM) the pregnancy complication which is characterized by disturbance of integrity of covers of a fruit and amniotic waters prior to patrimonial activity irrespective of duration of gestation. Research objective: to improve perinatal outcomes, in the conditions of development of complications of pregnancy of PRFM. The main group was made by 93 pregnant women and 35 of them control group, at the examined pregnant women with PRFM in blood serum matriksny metalproteinases 1 and 9 like (MMP-1 and MMP-9) were investigated. Results of a research showed that the revealed imbalance of kollagen of the I and III types caused from high activity of metalproteases that testify about prevalence of synthesis of the III type collagen relating to embryonal proteins with a low durability that correlates with system decrease in level of the collagen defining integrity connecting fabrics in fetal membranes and mucous endometrial. Thus, at pregnant women with PRFM change of activity the matrix of metalproteinases 1,3,9 types in blood serum which are testifying about remodeling of connecting fabric, specifying on one of the reasons at pregnant women takes place.

Key words: The Premature Rupture of Fetal Membranes, metalproteinases, kollagen, fibronectin.

ҲОМИЛАДОР АЁЛЛАРДА ҚОҒОНОҚ ПАРДАСИНИНГ ЭРТА ЁРИЛИШНИ ТАҲХИСЛАШДА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШИШ

Шавзи Н.Н.,

Самарканд давлат медицина институти.

✓ Резюме,

Қоғоноқ пардасининг эрта ёрилиши (КПЭЁ) ҳомиладорликнинг асорати бўлиб ҳисобланиб, қоғоноқ пардасининг бутунлиги бузилиши ва ҳомиладорлик даврига қарамасдан, туғруқдан олдин амниотик суюқликнинг кўп чиқиши билан тавсифланади. Тадқиқот мақсади: ҳомиладорлик асорати бўлиб КПЭЁ ривожланиши нуқтаи назардан, перинатал оқибатларни яхшилашдан иборат. Текшириш мақсадида 128 нафар бемор руйхатдан ўтказилди. Асосий гуруҳ 93 ҳомиладор аёлдан иборат бўлиб, улардан 35 нафари назорат гуруҳи деб олинди. Ҳомиладорлар қон зардобидан ёрдамида матрекси металлопротеиназалар I ва 9 тип (ММП-I, ММП-9) аниқланди. Тадқиқот натижасида кўра аниқланган ва юзага келаётган дисбаланслар I-III коллагенлар натижасида металлопротеиназларнинг ошишига олиб келади ва унинг миқдорининг тушиши эса тўқималарнинг юқалашишига ўз вақтида қоғоноқ сувининг муддатдан олдин кетишига олиб келади. Шундай қилиб (КПЭЁ) хавфи бўлган аёлларда қон зардобидан ММП-I и ММП-9 металлопротеазларнинг фаоллиги озгариши, бу ҳомиладор аёлларда КПЭЁ сабабларидан бири эканлигини кўрсатади.

Калит сўзлар: эндотелий дисфункцияси маркёрлари, қоғоноқ суюқлигининг муддатидан олдин кетиши, Виллебранд омили, фибронектин.

Преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО) осложнение беременности, характеризующееся нарушением целостности оболочек плода и излитием околоплодных вод до начала родовой деятельности независимо от срока беременности. По данным литературы, более 35-60% преждевременных родов, независимо от особенностей этиологических факторов, начинаются с преждевременного разрыва плодных оболочек и несвоевременного излития околоплодных вод (1,2,3,4,5,6,7,8.). Это наиболее частая причина преждевременных родов и тяжёлых осложнений у новорождённых. Наличие ПРПО при недоношенной беременности увеличивает перинатальную смертность в 4 раза, заболеваемость новорождённых в 3 раза, а в 40-70% случаев выступает причиной гибели новорождённых (9,11,12). Основная проблема, определяющая трудности в своевременной диагностике ПРПО, обусловлена полиэтиологичностью не вынашивания беременности (13,16). Причиной ПРПО могут быть генные мутации и хромосомные нарушения, наследственная предрасположенность, иммунные и эндокринные нарушения, инфекционные заболевания, тромбофилические нарушения, анатомические причины (пороки развития матки, генитальный инфантилизм, гипоплазия матки, истмико-цервикальная недостаточность, миома матки, синехии) (11,15). А между тем чёткого представления о диагностике и лечении при ПРПО у женщин с недоношенной беременностью до сих пор не существует. При физиологическом течении беременности одновременно с созреванием шейки матки плодные оболочки в области внутреннего зева размягчаются: наряду с утолщением соединительной ткани истончается слой цитотрофобласта и децидуальной оболочки, нарушаются связи между амнионом и хорионом. Это происходит под воздействием фосфолипаз, эйкозаноидов (особенно простагландина Е₂), цитокинов, протеаз (эластаз, матриксных металлопротеиназ). Однако запуск аналогичных механизмов может быть обусловлен и патологическими процессами, например местным воспалением (интраамниотической инфекцией), формированием ретрохориальной гематомы, отслойкой плаценты (10, 14).

По мнению Bolotskih V.M (2011) ингибирование TGF- β -металлопротеиназ является прогестерон-индуцированным процессом, как было продемонстрировано на клетках стромы эндометрия. Во время беременности диаметр маточных артерий увеличивается примерно в 2 раза, сопровождаясь незначительным утолщением стенки сосудов. По мнению некоторых авторов расширение просвета так же может быть достигнуто гипертрофией ГМК меди. Это было подтверждено на крысах и на морских свинках: исследователями отмечалось увеличение длины клетки до 80% с равномерным увеличением ее толщины.

Daneshmand S.S., Chmait R.H., Moore T.R., Bogie L. (2002) отмечают, что наряду с гипертрофией меди происходит и гиперплазия клеток эндотелия. Биомеханические свойства сосудов матки также значительно изменяются во время беременности в сторону повышения растяжимости. В первую очередь, это связано с изменением объема межклеточного матрикса сосудов, состава коллагена, ориентации волокон, уменьшения эластина. Важную роль в ремоделирова-

нии межклеточного пространства сосудов играют матричные металлопротеиназы, что проявляется повышенной экспрессией MMP-2, 9. Mandala M. et al. отмечают, что при некоторых патологических состояниях, таких как эклампсия, происходит снижение экспрессии MMP.

Цель исследования:

Разработать методов улучшения перинатальных исходов, в условиях развития осложнений беременности ПРПО, поиска дополнительных ранних информативных биомаркеров патологического течения беременности и разработки принципов ранней профилактики и терапии.

Материал и методы

Было обследовано 128 пациентки. Основную группу составили 93 беременных и 35 из них контрольная группа. Прогнозирования ПИОВ при преждевременных родов по материалам историй родов являлись анамнез беременных, обследования и лечения а также их профилактика. При анализе полученных данных, наряду с традиционной клинической характеристикой, учитывалось наличие соматической патологии, гинекологический анамнез, включающий в себя начало менархе, менструальную функцию, течение и исход предыдущих беременностей и родов. За период с 2017 по 2019 год было просмотрены 320 истории родов, ретроспективная группа, беременные с ПР и ПИОВ.

Для выявления наиболее эффективных методов прогнозирования и профилактики ПИОВ в динамике наблюдали за 93-мя беременными женщинами с 30 по 34 недель гестации с угрозой прерывания беременности с высоким фактором риска на прерывания опираясь на анамнез предыдущих исходов беременности и родов: Критерием подбора были беременные женщины в сроках - 30-34 недель, у которых клинически и при УЗИ подтвержден диагноз угрозы прерывания беременности.

Согласно методологическому подходу в процессе проспективного исследования нами обследовано 128 женщины с угрозой на преждевременные роды. Из них 35 женщин не наблюдались по поводу беременности и поступили с начавшимися преждевременными родами и ПИОВ (контрольная группа).

Женщин разделили на 3 группы: 1 группа - низкая (n=17); 2 группа - (n=29) средняя и 3 группа - (n=47) высокая вероятность развития ПР и ПИОВ. Возраст женщин варьировал от 19 до 37-х лет. Во всех 3-х группах женщины были в основном узбечки. Жительницей села была каждая пятая, городской - каждая вторая. По социальному положению среды обследованных были студентки(28%), работающие(26%) и более половины (46%) домохозяйки.

В работе использованы исследования, включающие, в себя анамнестические, клинические, и лабораторные методы.

Среди обследованных беременных женщин с угрозой на преждевременные роды и на ПИОВ тщательно изучался общий и специальный (гинекологический) анамнез: перенесенные соматические и гинекологические заболевания, особенности менструальной функции, течение предшествующей беременности и

родов. Производили тест на фибронектин. Изучен анамнез беременных, группа крови и резус принадлежность пациенток.

Специальному анализу были подвергнуты, результаты общеклинического обследования (общий анализ крови, состояние свертывающей системы крови, ВИЧ, биохимический анализ крови и печеночные тесты, общий анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко, бактериальное исследование влагалищной флоры). В ходе обследования и лечения особое внимание на повторный тест на фибронектин а также обследована на металлопротеазы 1 и 9 типа.

При помощи ультразвукового исследования определено состояния шейки матки ее длина и ширина а также (динамике прослеживалось состояния шейки матки: длины и ширины), состояния плаценты и ее кровообращения.). Учитывали толщину, степень зрелости, локализацию и структуру плаценты, наличие околоплодных вод.

Исследования проводились с помощью аппарата "Aloka 500" (Япония), "Mindray" (Германия). При проспективном исследовании были проанализированы жалобы при поступлении, причины, способствующие преждевременным родам и ПИОВ, состояния родовых путей, сопутствующие заболевания. Беременным назначалась лечение и оценка после проведенной терапии.

Отмечены улучшение состояния беременной, динамика показателей крови и УЗИ данные. При повторном проведении теста на фибронектин после проведенной терапии было достигнуто в 43 случаях отрицательный ответ.

Результат и обсуждение

Внеклеточный матрикс во время беременности претерпевает постоянные изменения. Происходит деградация матрикса и синтез нового, организованного, который полностью соответствует необходимым функциям. Изменение внутриклеточного матрикса является биологически сложным процессом, так как коллагены, которые составляют большую часть внеклеточного матрикса, обладают высокой устойчивостью к протеолитическим ферментам. Наибольшее внимания заслуживают две группы ферментов - матричные металлопротеиназы (ММП) и их тканевые ингибиторы (ТИМР). ММП представляют собой большое семейство цинк - и кальций - зависимых эндопептидаз.

Lockwood C.J., Paidas M., Murk W.K., et al. (2009) высказали мнение о роли осложненного течения ранних сроков беременности в развитии ПИОВ: при на-

личии кровотечения в первом триместре беременности происходит экстраплацентарное отложение гемосидерина, провоцирующее экспрессию клеточного фактора (TF) - трансмембранного 45 kD агликопротеина - децидуальными клетками. Сосудистое повреждение активирует свертывание, в процессе которого плазменный фактор VII связывается с экстрацеллюлярным доменом периваскулярных мембраносвязывающих TF. Комплекс TF/VII а расщепляет протромбин до тромбина [28]. Тромбин ослабляет место в плодовой оболочке, ранее пропитанное кровью, с сопутствующей индукцией в ней выделения ММП-9 и ММП-3 [33]. Тромбин также увеличивает экспрессию децидуальными клетками IL-8 - ключевого медиатора, вызывающего инфильтрацию тканей нейтрофилами, что также является причиной экспрессии некоторых экстрацеллюлярных матриксных деградирующих протеаз [28]. Lockwood C.J. соавт. (2009) представили данные о способности тромбина повышать концентрацию ММП-9 в околоплодных оболочках, ослабляя их.

Выбор в нашем исследовании ММП-1, являющейся интерстициальной коллагеназой и ММП-9, действующей на коллагены базальных мембран, проводился с учетом факта, что экстрацеллюлярный матрикс и базальная мембрана имеют различную структуру и состав, а ТИМР-1 способен ингибировать обе указанные протеиназы.

У обследованных беременных с ПРПО в сыворотке крови исследовались матриксные металлопротеиназы 1 и 9 типа (ММП-1 и ММП-9), которые играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани и являются специфическими маркерами распада коллагена Л. Н. Рогова, Н. В (2011). Биохимические показатели сыворотки крови у беременных с ПРПО представлены в таблице 1. Обращало на себя внимание значимое повышение у беременных с ПРПО содержания ММП-1 как основного фермента, осуществляющего денатурацию фибриллярного коллагена внеклеточного матрикса. Аналогичные изменения были выявлены и при исследовании содержания ММП-9, концентрация которой у пациентов основной группы была в 1,6 раза больше, чем у беременных группы сравнения, что по мнению Н.И. Соловьевой и О.С. Рыжаковой (2010), может свидетельствовать об активизации гидролиза коллагена IV типа. Концентрация ТИМР-1 в случаях ВНЧС снизилась при сравнение с группой контроля. Увеличение коэффициента ММП-9/ТИМР-1 подтверждают возможность превышения скорости деградации коллагена матриксными протеиназами темпов его синтеза.

Таблица 1

Сравнительная характеристика содержания матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови беременных с ПРПО

Группа обследованных	Показатель				
	ММП-9, нг/мл	ММП-1, нг/мл	ММП-3, нг/мл	ТИМР-1, нг/мл	ММП-1/ММП-9
Физиол. течение беременности n=12	69,81±5,19	5,21±0,53	6,98±0,61	733,68±19,13	0,54
Беременные с риском на ПРПО n=72	124,33±8,63*	12,43±1,08*	40,51±3,14*	581,78±18,91	1,33*

Примечание: *- достоверность различий P< 0,05

Представителями групп ММП является также интерстициальный коллагеназа ММП-3, расщепляющие фибриллярный коллаген соответствующих типов, также напроотеогликаны, ламинин, фибронектин и аморфные коллагены. В наших исследованиях, представленной в таблице 1 указано на достоверное повышение ММП -3 у беременных с ПРПО, при сравнении с показателями группы контроля.

Выявленный дисбаланс коллагенов I и III типов обусловленной с высокой активностью металлопротеаз, что свидетельствуют о преобладании синтеза коллагена III типа, относящегося к эмбриональным белкам с низкой прочностью, что коррелирует с системным снижением уровня коллагена, определяющего целостность соединительной ткани в плодных оболочках и слизистой эндометрия. Снижение синтеза общего коллагена и преобладание его незрелой фракции при дефиците компонентов внутриклеточного матрикса, определяющих ослабление и перерастяжения соединительной ткани. Установленные различия в количестве, характере распределения и локализации коллагеновых и эластических волокон наряду с нарушением экспрессии кодирующих белки генов, в частности, семейства ММП и TIMP, определяют многоуровневость изменений микроархитектоники плодной оболочки и стенки матки у беременных с ПРПО.

Выводы

Таким образом, у беременных с ПРПО имеет место изменение активности матриксных металлопротеиназ 1,3,9 типа в сыворотке крови, свидетельствующие о remodelировании соединительной ткани, указывающие на одной из причин ПРПО у беременных женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Аксененко, М. Б. Оценка взаимосвязи ингибирования матриксной металлопротеиназы-9 и содержания коллагеновых волокон в различных органах / М. Б. Аксененко, Т. Г. Рукша // Сибирский мед. журн. - 2013. - № 2. - С. 56-58.
2. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордианц. М.: Медиабюро Status Praesens, 2011.20 с.
3. Арасланова С.Н., Волков В.Г., Рева Н.Л. К вопросу о ведении преждевременных родов, осложненных несвоевременным излитием околоплодных вод // Актуальные вопросы клинической

кой педиатрии, акушерства и гинекологии: материалы науч.-практич. конф. - Киров, 1993. - С. 291-297

4. Болотских В.М. Преждевременное излитие околоплодных вод при доношенной беременности: прогнозирование, патогенез, тактика ведения беременности и родов: автореф. дис.... д-р мед. наук. СПб., 2013. 38 с.
5. Глухова Т.Н., Салов И.А., Аржаева И.А. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод у первобеременных // Фундаментальные исследования. 2011. № 11. С. 30-32.
6. Кан Н.Е., Санникова М.В., Донников А.Е., Климанцев И.В., Амирасланов Э.Ю., Ломова Н.А., Кесова М.И., Костин П.А., Тютюнник В.Л., Сухих Г.Т. Клинические и молекулярно-генетические факторы риска преждевременного разрыва плодных оболочек // Акушерство и гинекология. 2013. № 4. С. 14-28.
7. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) / Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2018. - Т. 13. № 1.2. - С. 137-209.
8. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) / Л. Н. Рогова, Н. В. Шестернина, Т. В. Замечник [и др.] // Вест. новых мед. технол. - 2011. - Т. 18, № 2. - С. 86-89.
9. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е. В. Маркелова, В. В. Здор, А. Л. Романчук [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2016. - № 2. - С. 11-22.
10. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности / Н.В. Селина, Л.Ю. Карахалис, М.Д. Андреева [и др.] // Проблемы репродукции. - 2012. - № 4. - С. 89-91.
11. Преждевременные роды - медико-социальная проблема / В. Гаче, А.С. Оленев, Д.И. Крючкова [и др.] // Вестник РУДН. Сер.: Медицина. - 2016. - № 3. - С. 110-115.
12. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, Н.В. Ворганетова, З.С. Ходжиева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2011. - № 4. - С. 17-26.
13. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 8. - С. 4-10.
14. Преждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов / Р.Ж. Юлдашева, Н.О. Мусабаева, А.М. Сапаралиева [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2017. - № 3. - С. 17-25.
15. Преждевременные роды: анализ причин и перинатальных исходов / Юлдашева Р.Ж., Мусабаева Н.О., Сапаралиева А.М. [и др.] // Вестник КазНМУ. - 2017. - № 3. - С. 15-20.
16. Преждевременные роды: есть ли перспективы? / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Н.П. Кирбасова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2015. - № 2. - С. 99-103.

Поступила 09.02. 2020