



Особливості обміну мікроелементів та стану сполучної тканини у першовагітних із порушеним дозріванням шийки матки у другій половині вагітності

О.І. Буткова, д.мед.н., головний науковий співробітник; І.А. Жабченко, д.мед.н., професор, науковий керівник; В.Ф. Олешко, к.мед.н.

Відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. О.М. Лук'янової НАМН України»

У статті представлено результати обстеження 20 першовагітних жінок з недостатністю обтураційної функції шийки матки. У пацієнток були виявлені зміни у концентрації мікроелементів та в показниках маркерів синтезу сполучної тканини.

Ключові слова: недостатність обтураційної функції шийки матки, мікроелементи, сполучна тканина.

Проблема несвоечасного дозрівання шийки матки у сучасному акушерстві розглядається як біологічний процес, тісно пов'язаний з хронологічною тривалістю вагітності, механізмом початку та тривалістю пологів, станом фетоплацентарного комплексу та шийки матки [1, 2].

Серед етіологічних чинників передчасного дозрівання шийки матки і, як наслідок, невиношування вагітності важливе значення має недостатність обтураційної функції шийки матки (НОФШМ), що найчастіше асоціюється з істмікоцервікальною недостатністю [3, 4]. Останню реєструють у 15-40% жінок, які страждають на звичне невиношування [1, 5, 9]. За свідченнями деяких авторів [6-8], близько 30% випадків передчасних пологів пов'язано саме з НОФШМ. Водночас деякі дослідники вважають, що саме недостатність обтураційних можливостей шийки матки призводить до розвитку передчасного інфікування плодових оболонок, передчасного їх розриву [9, 10] та переривання вагітності. Тому питання своєчасної діагностики й вибору найбільш раціонального та безпечного методу лікування цієї патології сьогодні набувають особливого значення.

Необхідно також брати до уваги значну роль розладів обміну сполучної тканини у патогенезі НОФШМ під час вагітності [7, 11]. Адже саме

колаген та еластин поряд з глікопротеїнами й вуглеводними компонентами (беруть участь у процесах розпізнавання клітин і міжклітинних контактів та є рецепторами гормонів і медіаторів) відповідальні за функціональний стан шийки матки [13, 14].

Незважаючи на успіхи, досягнуті в розробці способів і засобів корекції НОФШМ під час вагітності, необхідно зазначити, що в основі їх лежить механічний вплив. Водночас не викликає сумнівів значна роль гормональних порушень, які є преморбідним фоном для розвитку дисфункціональної форми обтураційної неспроможності шийки матки [5, 9]. У цих випадках суто механічна корекція виявляється неспроможною й неефективною [13].

Дослідження Т.В. Починок і співавт. (2014) [14] показали наявність розладів нутритивного балансу в пацієнток з НОФШМ, які проявлялися порушеннями концентрації в сироватці крові магнію (Mg), кальцію (Ca), цинку, заліза, міді, селену, фосфору (P) неорганічного. Дисбаланс цих макро- та мікроелементів зумовлює метаболічні порушення сполучної тканини і створює преморбідний фон для маніфестації патологічних процесів у різних органах і системах організму. Е.А. Anum відзначає (2009) закономірність передчасного дозрівання шийки матки під час вагітності



на фоні магнієвої недостатності, пов'язуючи її з порушеннями синтезу колагену фібробластами при НОФШМ [15]. У вагітних з НОФШМ Т.С. Лукіната і співавт. [12] виявили суттєві порушення магнієвої концентрації, що супроводжувалось розвитком істміко-цервікальної недостатності.

Однією з численних функцій Mg^{2+} в організмі вагітної є регуляція клітинної адгезії та стану клітинної мембрани, а також забезпечення активного транспорту Са і калію (К) через неї [16], що забезпечує підтримку гомеостазу. Адже саме Ca^{2+} є регулятором різноманітних внутрішньоклітинних процесів: іонізований Са забезпечує проведення специфічного трансмембранного сигналу до клітини завдяки змінам власної концентрації, зумовлює гнучкість волокон еластину й бере участь в активації центрів еластаз, визначаючи властивості сполучної тканини. Тому порушення балансу Са загального та його іонізованої форми погіршує властивості як самої сполучної тканини, так і органів, до складу яких вона входить.

Водночас стабільні показники частоти передчасних пологів у структурі ускладнень вагітності і, як наслідок, перинатальних втрат при недоношеній вагітності, спричинених НОФШМ, свідчать про низьку ефективність існуючих способів діагностики, прогнозування, профілактики та лікування цієї патології, що й зумовило напрямок, мету та завдання роботи.

Мета дослідження полягала у визначенні особливостей обміну мікроелементів і стану сполучної тканини у вагітних з порушенням дозрівання шийки матки.

Матеріали і методи дослідження

У 20 першовагітних із порушенням дозрівання шийки матки у другій половині вагітності вивчено концентрацію в сироватці крові мікроелементів: іонізованого натрію (Na^+), K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Са загального і Р та визначено вміст маркерів синтезу сполучної тканини. Концентрацію мікроелементів визначали на автоматичному аналізаторі електролітів методом імуноферментного аналізу із застосуванням реактивів Easylyte (Medica, США). Стан сполучної тканини оцінювали за вмістом маркера

її синтезу – аміно-термінального пропептиду про-колагену І типу (Total P₁NP) та маркера резорбції сполучної тканини (β -CrossLaps).

До групи порівняння було включено 20 здорових вагітних. Для дослідження застосовували статистичний та клінічний методи, аналіз науково-методичної літератури.

Результати дослідження та їх обговорення

Досліджено залежність стану сполучної та гладеньком'язової тканин від мікронутрієнтного статусу вагітних. Цікавими є відомості щодо вмісту у плазмі крові вагітних досліджуваних груп Са загального та Ca^{2+} (табл. 1).

Отримані результати свідчать про підвищення концентрації в плазмі крові вагітних з порушенням функції шийки матки Са загального ($2,64 \pm 0,05$ ммоль/л) порівняно з фізіологічною нормою на 5,6% і порівняно з аналогічним показником у вагітних контрольної групи ($2,41 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 9,5%. Схожою була тенденція щодо концентрації Ca^{2+} , середній вміст якого в плазмі крові вагітних основної групи становив $1,40 \pm 0,02$ ммоль/л, що перевищувало середні показники фізіологічної норми у вагітних групи контролю ($1,25 \pm 0,06$ ммоль/л; $p < 0,05$) відповідно на 6,0 і 12%.

Загальновідомою є роль іонів Са у фізіологічному функціонуванні сполучної тканини. Саме Ca^{2+} є регулятором різноманітних внутрішньоклітинних процесів. Він забезпечує проведення специфічного трансмембранного сигналу в клітину завдяки змінам власної концентрації, зумовлює гнучкість волокон еластину та бере участь в активації центрів еластаз, визначаючи властивості сполучної тканини. Тому порушення концентрації Са загального та його іонізованої форми погіршують властивості як самої сполучної тканини, так і органів, до складу яких вона входить.

Досліджуючи нутритивний статус вагітних із порушенням обтураційної функції шийки матки, ми звернули увагу на синергічне зростання концентрації загального Р в сироватці крові цих жінок. Вона становить $1,51 \pm 0,03$ ммоль/л і на 4,1% перевищує показники фізіологічної норми під час

Таблиця 1. Концентрація мікроелементів у вагітних обстежуваних груп, ммоль/л

| Показник | Значення показника в групах обстежених | |
|--------------|--|---------------------------|
| | Основна група (n = 20) | Контрольна група (n = 20) |
| Са загальний | $2,64 \pm 0,05$ * | $2,41 \pm 0,06$ |
| Ca^{2+} | $1,40 \pm 0,02$ * | $1,25 \pm 0,06$ |
| Р загальний | $1,51 \pm 0,03$ * | $1,34 \pm 0,04$ |
| Mg^{2+} | $0,64 \pm 0,02$ * | $0,81 \pm 0,03$ |
| K^+ | $3,27 \pm 0,09$ * | $3,94 \pm 0,28$ |
| Na^+ | $124,32 \pm 1,86$ * | $138,29 \pm 2,81$ |

* Статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).



вагітності та на 12,7% аналогічний показник концентрації даного мікроелемента в сироватці крові вагітних контрольної групи ($1,34 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Водночас у першовагітних з недостатністю функції шийки матки відзначено зміну співвідношення Са/Р в плазмі крові за рахунок Са загального, що становило 1,75:1. Підвищення рівня Са загального, Ca^{2+} та Р може бути ознакою зростання концентрації м'язової тканини в шийці матки, яке відбувається при патологічному заміщенні сполучної тканини на гладеньком'язову у вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Це погіршує обтураційні можливості внутрішнього вічка та сприяє зростанню скоротливої активності матки.

За результатами дослідження, у сироватці крові вагітних з НОФШМ виявлено підпорогову середню концентрацію Mg^{+} ($0,64 \pm 0,02$ ммоль/л), що нижче фізіологічної норми на 3,0% і середньої концентрації Mg^{+} у плазмі крові вагітних контрольної групи ($0,86 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 25,6%.

Магнієвий статус, який ми зареєстрували у вагітних основної групи, з високим ступенем вірогідності є однією з причин порушень мембранного транспорту й фізіологічної Na/K рівноваги. Як свідчать проведені дослідження, вагітним з порушенням обтураційної функції шийки матки властиве зниження вмісту K^{+} ($3,27 \pm 0,09$ ммоль/л) нижче межі фізіологічної норми на 6,6% й нижче його концентрації в групі контролю ($4,94 \pm 0,28$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 17%. Така сама тенденція зберігається й щодо концентрації Na^{+} ($124,32 \pm 1,86$ ммоль/л), вміст якого на 7,9% нижчий за фізіологічну норму й на 10,1% нижчий, ніж показник у контрольній групі ($138,29 \pm 2,81$ ммоль/л; $p < 0,05$).

Сьогодні не викликає сумнівів той факт, що ремоделювання у вигляді деградації або протеолізу колагенових волокон внутрішньоклітинної матриці реалізується за рахунок матриксної металопротеїнази, на функціональному стані якої відображується концентрація Mg^{2+} . При дефіциті останнього синтез протеїнів у сполучній тканині гальмується, активність матриксної металопротеїнази підвищується і позаклітинна матриця сполучної тканини прогресивно деградує, оскільки структурна підтримка тканини, зокрема колагенових волокон, руйнується швидше, ніж синтезується. Але незалежно від того, якою є причина аномалій у структурі сполучної тканини, її стан тільки покращиться, якщо активність колагеназ, еластаз і біосинтетичних ферментів глікозаміногліканів буде збалансованою. Ця активність зі свого боку зумовлена безпосереднім впливом адекватних доз основних іонів – Ca^{2+} , Mg^{+} і Р, співвідношення яких при фізіологічних умовах відповідає формулі 1:1:0,5 [16].

Абсолютний дефіцит Mg^{+} , що характерний для вагітних основної групи, на фоні антагонізму з іонами Са, є однією з патогенетичних ланок

підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності. Слід відзначити, що у вагітних основної групи виявлено характерне зменшення K^{+} ($3,27 \pm 0,09$ ммоль/л), рівень якого був нижчий за показником у здорових вагітних на 6,6% ($p < 0,05$). Така сама тенденція зберігається й щодо концентрації Na^{+} ($124,32 \pm 1,86$ ммоль/л), вміст якого перевищував показник групи порівняння на 7,5%.

З високим ступенем вірогідності порушений магнієвий статус у вагітних з НОФШМ є однією з причин порушень мембранного транспорту й фізіологічної Na/K рівноваги.

Для оцінки стану обтураційної функції шийки матки у першовагітних з порушенням її функції вивчено концентрацію маркерів сполучної тканини Total P₁NP та CrossLaps. Дані представлено в таблиці 2.

Таблиця 2. Показники концентрації маркерів синтезу та резорбції сполучної тканини у першовагітних із НОФШМ, нг/мл

| Показник | Значення показника в групах обстежених | |
|-------------------------|--|---------------------------|
| | Основна група (n = 20) | Контрольна група (n = 20) |
| Total P ₁ NP | 71,68 ± 4,67* | 54,16 ± 4,48 |
| β-CrossLaps | 0,420 ± 0,33 | 0,322 ± 0,36 |

* Статистично достовірні відмінності порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Визначаючи стан волокнистої сполучної тканини шийки матки, що знаходиться навколо лейоміоцитів і представлена різноманітними типами волокон [42], ми оцінювали в сироватці крові вагітних основної групи концентрацію Total P₁NP, який є одним із маркерів синтезу колагену та свідчить про активацію синтезу колагену I типу. У першовагітних з порушенням функції шийки матки було відзначено достовірне зростання концентрації цього маркера на 32,4% ($71,68 \pm 4,67$ нг/мл) порівняно з показниками групи контролю ($54,16 \pm 4,48$ нг/мл; $p < 0,05$) й на 22,9% у порівнянні з показниками фізіологічної норми.

Накопичення колагену I типу в шийці матки сприяє передчасному розм'якшенню її тканин, розкриттю внутрішнього вічка та цервікального каналу під час вагітності, що проявляється маніфестацією передчасних пологів на фоні порушення. Вагітним із фізіологічним обтураційним станом шийки матки властивий збалансований у межах фізіологічної норми біосинтез маркерів синтезу й резорбції колагену I типу, що саме й забезпечує підтримку фізіологічної анатомії та функції каркасу шийки матки та еластичних волоконцець, які утворюють невпорядковані мережеві структури цього органу. Водночас середнє значення маркера резорбції сполучної тканини β-CrossLaps, який є продуктом деградації колагену, у вагітних основної



та контрольної груп було у межах фізіологічної норми ($0,420 \pm 0,33$ і $0,322 \pm 0,36$ нг/мл відповідно) і не мало достовірної різниці (табл. 2).

Останнє свідчить про переважання процесів синтезу колагену I типу над процесами його резорбції у цих жінок, що цілком ймовірно і є однією з провідних ланок патогенезу безсимптомного прогресуючого розм'якшення, укорочення та розкриття шийки матки.

Враховуючи визначені прямі і зворотні корелятивні зв'язки між концентрацією маркера синтезу колагену I типу Total P₁NP і рівнями Ca та Mg, для корекції діазелементозу у вагітних із порушенням обтураційної функції шийки матки слід включити магнійзамісну терапію. З цією метою у комплекс терапевтичних заходів рекомендовано призначення магнію оротату дигідрату.

Висновки

1. Для першовагітних із НОФШМ є характерним підвищення середньої концентрації Ca загального та іонізованого на 5,6 та 6,0% відповідно, синергічне підвищення середньої концентрації P загального на 4,1%, наявність підпорогової середньої концентрації Mg⁺ на 3,0% нижче фізіологічної норми та зниження середньої концентрації K⁺ і Na⁺ на 6,6 та 7,5% відповідно. Дисбаланс найбільш впливових на стан сполучної тканини мікроелементів і процесів передачі нервового збудження найвірогідніше сприяє прогресуванню процесів передчасного дозрівання й розкриття шийки матки.

2. Для першовагітних із порушенням функції шийки матки властиві розлади процесів утворення й дозрівання сполучної тканини за рахунок підвищеного біосинтезу маркера синтезу колагену I типу Total P₁NP, який з високим ступенем вірогідності можна розглядати як предиктор НОФШМ у пацієнток групи високого ризику щодо невиношування вагітності.

3. З метою корекції гіпомagneйового статусу таким хворим у складі комплексної терапії доцільне призначення препаратів магнію.

Список використаної літератури

1. Кох Л.І., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатышева И.В. Значение дисплазии соединительной ткани в развитии истмико-цервикальной недостаточности. Бюлл. Сибир. медицины. 2009. № 4. С. 74-76.
2. Судаков А.Г. Истмико-цервикальная недостаточность. Вестн. Амур. обл. больницы. 2011. № 40. С. 4-6.
3. Зубарева Л.С. Прогностические критерии истмико-цервикальной недостаточности при дисплазии соединительной ткани. Мать и дитя: сб. науч. тр. Екатеринбург, 2010. С. 126-126.
4. Гурбанова С.Р. Клинико-патогенетическое обоснование акушерской тактики и ведения беременных с истмико-цервикальной недостаточностью и недифференцированной дисплазией соединительной ткани: автореф. дисс. ... к.мед.н.: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология». Москва. 2010. – 25 с.
5. Кан Н.Е., Климанцев И.В., Дубова Е.А., Амирасланов Э.У. и др. Плацентарная недостаточность у беременных с

недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Акушерство и гинекология. 2013. № 3. С. 54-57.

6. Кесова М.И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дисс. ... д.мед.н.: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Москва. 2012. – 46 с.

7. Шестопапов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., Ставиский И.М. и др. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности. Фундаментальные исследования. 2012. № 2. Ч. 2. С. 393-398.

8. Кох Л.І., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатышева И.В. Дисплазия сполучної тканини як одна із можливих причин істміко-цервікальної недостаточності. Журн. акушерства та жіночих хвороб. 2009. Т. LVIII. № 4. С. 45-49.

9. Маркін Л.Б., Прокіп У.Є. Функціональна істміко-цервікальна недостаточність як прояв недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Зб. наук. пр. Асоц. акушерів-гінекологів України. Київ. Поліграф плюс. 2014. С. 231-232.

10. Запорожан В.Н., Гладчук В.И., Маричереда В.Г., Рожковская Н.Н. Изменения обмена коллагена в ткани внутриматочной перегородки у женщин, страдающих привычным невынашиванием. Репродуктивная эндокринология. 2016. № 4. С. 32-35.

11. Ходжаева З.С., Гурбанова С.Р. Дефицит магния, недифференцированные дисплазии соединительной ткани и истмико-цервикальная недостаточность. Проблемы репродукции. 2009. № 2. С. 97-100.

12. Лукина Т.С., Павлов О.Г. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Вестн. новых мед. технологий: электрон. журн. 2014. № 1. С. 1-5.

13. Санникова М.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза: автореф. дисс. ... к.мед.н.: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». Москва. 2013. – 23 с.

14. Починок Т.В., Веселова Т.В. Эффективность коррекции электролитного дисбаланса та вегетативних порушень у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини. Журн. клініч. і експеримент. мед. досліджень. 2014. № 2. С. 498-507.

Особенности обмена микроэлементов и состояния соединительной ткани у первобеременных с нарушением созревания шейки матки во второй половине беременности

О.И. Буткова, И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

В статье представлены результаты обследования 20 первобеременных женщин с недостаточностью функции шейки матки. У пациенток выявлены изменения в концентрациях некоторых микроэлементов и в показателях маркеров синтеза соединительной ткани.

Ключевые слова: недостаточность обтурационной функции шейки матки, микроэлементы, соединительная ткань.

Features of the microelements exchange and connective tissue state in the first-pregnant women with a disruption of cervical ripening in the second half of pregnancy

O.I. Butkova, I.A. Zhabchenko, V.A. Oleshko

The article presents results of examination of 20 first-pregnant women with a deficiency of cervical function. There were detected changes in the concentrations of some microelements and in the marker indicators of synthesis of connective tissue.

Keywords: insufficiency of obturation function of cervix, microelements, connective tissue.