

УДК 618.36:616.126.422:611-018.2:612.015.3

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Тетелютина Ф.К., Бадриева Ю.Н., Сушенцова Т.В., Лагутко Н.Н., Фазлеева Э.Р.

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия (426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 281), e-mail: juliya-doc@mail.ru

Сочетание беременности и пролапса митрального клапана представляет большой риск из-за нарушений синтеза компонентов соединительной ткани, оказывающих отрицательное воздействие на состояние митрального клапана, центральную гемодинамику, течение беременности, родов и перинатальные исходы. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение метаболизма соединительной ткани у этих женщин, особенно на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Изменения показателей биополимеров соединительной ткани указывают на наличие катаболических процессов, их преобладание над анаболическими и свидетельствуют об усилении процессов распада коллагена, указывающих на возникновение плацентарной недостаточности у беременных, и в то же время свидетельствуют о возможности восстановления адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса.

Ключевые слова: пролапс митрального клапана, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, биополимеры соединительной ткани

FEATURES OF THE METABOLISM OF CONNECTING TISSUE AT PREGNANT WOMEN WITH THE PROLAPSE OF THE MITRALNY VALVE

Tetelyutina F.K., Badrieva Y.N., Sushentsova T.V., Lagutko N.N., Fazleeva E.R.

GBOU VPO «Izhevsk State Medical Academy» Minzdrava Rossii, Izhevsk, Russia (426034, Izhevsk, Kommunarov St., 281), e-mail: juliya-doc@mail.ru

The combination of pregnancy and prolapse of the mitralny valve represents big risk because of violations of synthesis of the components of connecting tissue making negative impact on a condition of the mitralny valve, the central haemo dynamics, the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes. In this regard special relevance is gained by studying of a metabolism of connecting tissue at these women, especially against an undifferentiated displaziya of connecting tissue. Changes of indicators of biopolymers of connecting tissue indicate existence of catabolic processes, their prevalence over anabolic and testify to strengthening of the processes of disintegration of collagen indicating emergence of placentary insufficiency at pregnant women and in too time testify to possibility of restoration of adaptation and compensatory reactions of a fruit and placentary complex.

Keyword: prolapse of the mitralny valve, undifferentiated displaziya of connecting fabric, biopolymers of connecting tissue

Нередко (от 3% до 45%) у беременных с экстрагенитальными заболеваниями, в том числе у женщин с пролапсом митрального клапана (ПМК), являющимся основным проявлением недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), возникает плацентарная недостаточность (ПН), ведущая к угрозе прерывания беременности, отставанию роста и развития плода либо к его гибели [1, 2, 3, 4]. Развивающиеся при этом морфофункциональные изменения в плаценте приводят к нарушению маточно-плацентарной, плодовой гемодинамики и сопровождаются повреждением транспортной, трофической, эндокринной, метаболической функций, а также пороками развития плода [3, 5, 7]. Микроскопическая картина плаценты при дисплазии соединительной ткани у рожениц характеризуется различными формами нарушения созревания [5]. Эти нарушения

сопровождаются патологическими изменениями параметров кислотно-основного состояния материнско-плодового комплекса, кардиотокографических данных, гистологической структуры сосудов миометрия и плаценты, которые коррелируют с клиническими данными [6]. Степень этих изменений определяется видом, длительностью, тяжестью основного заболевания матери и состоянием компенсаторно-приспособительных возможностей фетоплацентарного комплекса. Таким образом, ПН остается одной из актуальных проблем современного акушерства, в том числе у женщин с ПМК. Сочетание беременности и ПМК представляет большой риск из-за нарушений синтеза компонентов соединительной ткани, оказывающих отрицательное воздействие на состояние митрального клапана, центральную гемодинамику, течение беременности, родов и перинатальные исходы. В связи с вышеуказанным особую актуальность приобретает изучение метаболизма соединительной ткани в жидкостных средах в течение гестации и в плацентарной ткани у женщин с ПМК на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Целью нашего исследования явилось изучение метаболизма соединительной ткани у беременных с пролапсом митрального клапана на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилась 161 женщина, состоящая на диспансерном учете в БУЗ УР «Республиканский клинко-диагностический центр Министерства здравоохранения Удмуртской Республики», специализированном по оказанию акушерско-гинекологической помощи женщинам с сердечно-сосудистой патологией. В группу наблюдения вошли 135 беременных с ПМК, которые были разделены на 2 подгруппы: 1-я подгруппа – 72 беременные с ПМК и наличием недифференцированной дисплазии соединительной ткани легкой степени тяжести; 2-я подгруппа – 63 беременных с ПМК и без дисплазии соединительной ткани. Группу сравнения составили 26 беременных женщин с неосложненным течением гестации.

Отбор пациенток в группу осуществлялся в соответствии с критериями включения: наличие пролапса митрального клапана, отсутствие врожденных пороков сердца, отсутствие эндокринных заболеваний. Критериями исключения из исследования были: наличие порока сердца, декомпенсированное состояние и стадия обострения любого соматического заболевания; эндокринные заболевания.

Все пациентки обследованы в соответствии с порядком оказания помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)», утвержденному Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. № 572н.

Изучение биополимеров соединительной ткани в сыворотке крови и моче мы провели у 26 беременных женщин группы сравнения и у 135 беременных с ПМК в течение беременности (в сроке 14–16 недель, 28–30 и после 36 недель). Такие интервалы времени нами были выбраны в связи с особенностями формирования и функционирования плаценты.

Показатели, характеризующие состояние обмена коллагена, а именно содержание свободного гидроксипролина по методу, предложенному R.E. Neuman, M.A. Logan (1950) и модифицированному П.Н. Шараевым и соавт. (1981), с использованием парадиметиламинобензальдегида; коллагенолитическую активность (КА) по методике E. Schalinatus et al. (1978) в модификации П.Н. Шараева и соавт. (1987), определяли в сыворотке крови, околоплодных водах и плацентарной ткани [8]. В моче определяли только содержание свободного гидроксипролина по методу, предложенному R.E. Neuman, M.A. Logan (1950) и модифицированному П.Н. Шараевым и соавт. (1981), с использованием парадиметиламинобензальдегида [8].

В плаценте дополнительно изучали содержание суммарного коллагена (СК) по количеству гидроксипролина методом, предложенным R.E. Neuman, M.A. Logan (1950) в модификации П.Н. Шараевым и соавт. (1981); а также содержание фракций коллагена (ФК) – нейтрально-солерастворимого (НРК) и цитратрастворимого (ЦПК) коллагена [8].

Возраст наблюдавшихся пациенток колебался от 18 до 43 лет. Средний возраст больных в группах (1-я подгруппа наблюдения — 28,6±4,6 лет, 2-я подгруппа – 27,6±4,7, группа сравнения — 27,7±5,2 лет) не отличался (p>0,05).

Результаты исследования. Главной составной частью соединительной ткани является коллаген — фибриллярный белок, основным компонентом которого является оксипролин. В процессе биосинтеза проколлагена – предшественника коллагена гидроксипролин образуется только путем окисления пептидосвязанных остатков пролина. При этом свободный гидроксипролин крови, который освобождается при распаде коллагена, не включается в состав этого белка [1, 2, 8]. С позиции сказанного, в условиях соблюдения низкоколлагеновой диеты уровень СГП в крови отражает интенсивность распада коллагена.

Показатели свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели обмена соединительной ткани в сыворотке крови (M±m)

Срок беременности	Группа наблюдения n=135 M±m		Группа сравнения n=26 M±m
	1-я подгруппа n=72 M±m	2-я подгруппа n=63 M±m	
Свободный гидроксипролин, мкмоль/л			
14–16 недель	349,2±15,4***	323,4±14,3***	237,8±11,8

28–30 недель	379,3±29,3**	347,9±21,1*	286,0±14,6
36–40 недель	548,2±23,8***###	408,7±19,8	379,6±24,1
Коллагенолитическая активность, мкмоль/г/ч			
14–16 недель	-	-	-
28–30 недель	0,7±0,4	0,3±0,1	-
36–40 недель	1,5±0,4**	0,9±0,2***	0,2±0,1

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и группой сравнения: * – $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$; между подгруппами наблюдения: ### — $p < 0,001$.

Выявлено, что показатели свободного гидроксипролина в обеих группах имеют тенденцию к увеличению в процессе гестации. Достоверно высокие изменения по отношению к группе сравнения были у беременных 1-й подгруппы. Перед родами у женщин с НДСТ концентрация свободного гидроксипролина в сыворотке крови была достоверно выше по отношению к таковым без НДСТ ($p < 0,001$).

Для большей показательности нами был рассчитан процент изменений свободного гидроксипролина в сыворотке крови в сравнении с результатами исследований у практически здоровых беременных (рис. 1).

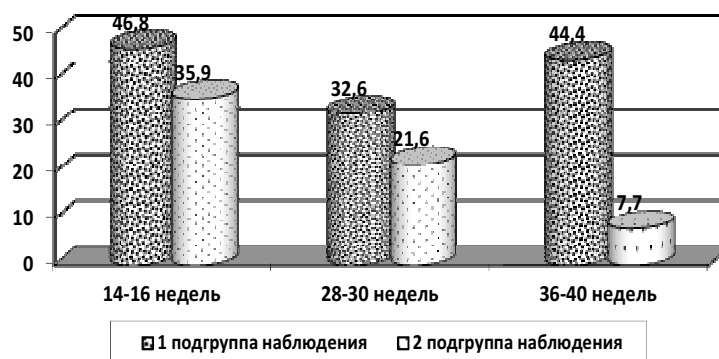


Рис. 1. Показатель прироста свободного гидроксипролина в сыворотке крови в течение беременности у женщин при ПМК (%)

Обращает внимание, что у беременных с ПМК на фоне НДСТ прирост показателя свободного гидроксипролина имеет тенденцию к уменьшению во 2-м триместре и нарастанию в 3-м триместре. У беременных с ПМК без НДСТ прирост показателя свободного гидроксипролина имеет тенденцию к уменьшению в течение всего периода гестации к моменту родов.

Таким образом, выявлено достоверное увеличение показателя свободного гидроксипролина в течение беременности, наиболее выраженное в период формирования

плаценты и закладки основных органов и систем плода, а также в период подготовки организма к родам.

Прирост коллагенолитической активности достоверно повышен только к концу беременности; возможно, это связано с активацией процессов распада коллагена и наличием хронической плацентарной недостаточности.

Таким образом, изменения показателей метаболизма коллагена указывают на усиление процессов распада коллагена у беременных с ПМК в связи со срывом адаптационно-гомеостатических реакций, указывающих на наличие и прогрессирование плацентарной недостаточности у беременных с ПМК.

Для интегральной оценки интенсивности процесса синтеза и деградации коллагена в организме производилось определение суточной экскреции свободного гидроксипролина с мочой (табл. 2).

Таблица 2

Показатели свободного гидроксипролина в моче, мкмоль/л

Срок беременности	Группа наблюдения n=135		Группа сравнения n=26 M±m
	1-я подгруппа n=72 M±m	2-я подгруппа n=63 M±m	
14–16 недель	226,2±19,7***###	121,3±18,2***	25,3±1,1
28–30 недель	339,9±28,1***###	179,4±21,3***	41,8±1,7
36–40 недель	465,9±24,3***###	237,6±23,7***	71,2±1,9

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и группой сравнения: * – $p<0,05$, ** — $p<0,01$, *** — $p<0,001$; между подгруппами наблюдения: ### — $p<0,001$.

Показатели свободного гидроксипролина у женщин 1-й подгруппы достоверно превышали таковые как в группе сравнения ($p<0,001$), так и во 2-й подгруппе ($p<0,001$).

Обращает внимание, что в процентном соотношении в периоде гестации отмечается уменьшение нарастания показателей свободного гидроксипролина в подгруппах наблюдения от 1-го триместра к моменту родов в сравнении показателями практически здоровых беременных (рис. 3).

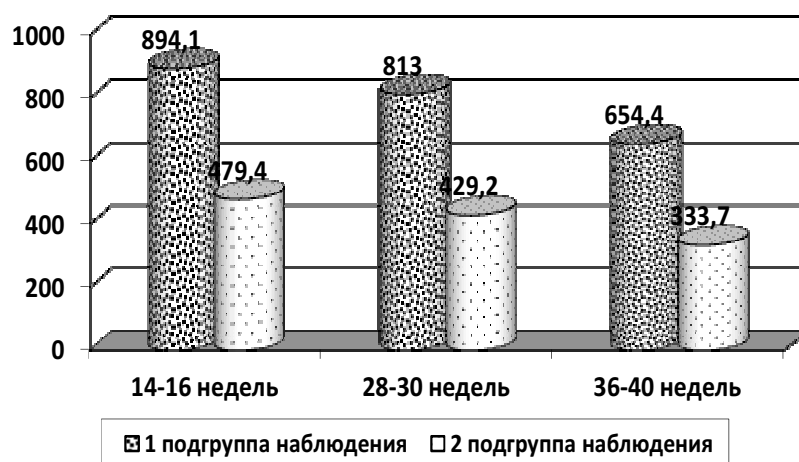


Рис. 3. Показатель прироста свободного гидроксипролина в моче в течение гестации по отношению к группе сравнения (%)

В моче женщин с ПМК достоверно увеличено содержание свободного гидроксипролина с наибольшим процентом возрастания по отношению к показателям практически здоровых женщин в 14–16 недель в периоде формирования плаценты и закладки основных органов и систем плода, а также в 28–30 недель беременности – это период активного роста плода и максимальной нагрузки на сердечно-сосудистую систему матери в связи с возрастанием объема циркулирующей крови.

Для более полного рассмотрения процессов обмена соединительной ткани нами было проведено определение показателей свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности в околоплодных водах у женщин, рожавших через естественные родовые пути (табл. 3).

Таблица 3

Показатели обмена соединительной ткани в околоплодных водах

Срок беременности	Группа наблюдения n=135		Группа сравнения n=26
	1-я подгруппа n=72	2-я подгруппа n=63	
	M±m	M±m	M±m
Свободный гидроксипролин, мкмоль/л	1522,8±30,9***###	1236,4±29,8***	807,2±25,4
Коллагенолитическая активность, мкмоль/г/ч	0,8±0,3	0,6±0,2	0,4±0,1

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и группой сравнения: *** — $p < 0,001$; между подгруппами наблюдения: ### — $p < 0,001$.

Обращает внимание, что свободный гидроксипролин в 1-й подгруппе достоверно отличался от группы сравнения ($p < 0,001$) и 2-й подгруппы ($p < 0,001$). Коллагенолитическая активность была выше в околоплодных водах родильниц 1-й подгруппы, однако

достоверных отличий не выявлено ($p>0,05$). Показатель прироста свободного гидроксипролина и коллагенолитической активности был выше в околоплодных водах родильниц 1-й подгруппы.

Таким образом, изменения показателей метаболизма коллагена указывают на наличие катаболических процессов, их преобладание над анаболическими и свидетельствуют об усилении процессов распада коллагена у беременных с ПМК, особенно при НДСТ. Эти изменения объяснимы отсутствием или истощением адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса, указывающими на возникновение плацентарной недостаточности у беременных с ПМК.

По мере развития беременности тяжесть состояния женщин с ПМК ухудшается вследствие повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Все это ведет к нарастанию гипоксического синдрома, представляющего опасность для матери и плода. При тканевой гипоксии, лежащей в основе развития хронической ПН, резко ухудшается проницаемость плацентарных мембран, нарушается функция внутриклеточных ферментативных систем, участвующих в тканевых окислительно-восстановительных процессах, что вызывает сдвиги метаболизма [8]. Изменения обмена веществ в плаценте наблюдаются во всех клетках и тканях, в том числе и в соединительной ткани, тем более что она составляет их основную массу [1, 2]. Метаболизм коллагена подразумевает наряду с постоянным биосинтезом уравнивающий его процесс катаболизма. Изучение фракционного состава коллагена позволяет судить о характере изменений в обмене исследуемого биополимера. На ускорение синтеза указывает увеличение содержания суммарного коллагена и его растворимых фракций. Катаболические процессы приводят к повышению коллагенолитической активности, повышению содержания свободного гидроксипролина и снижению суммарного коллагена в тканях [8]. Известно, что коллаген представлен тремя фракциями: «зрелым» — нерастворимым, «молодыми» — нейтрально-солерастворимым и цитратрастворимым [8]. Коллаген, выделяемый в межклеточное пространство, — легкоэстрагируемый нейтрально-солерастворимый. В дальнейшем он превращается в нерастворимый коллаген непосредственно или через кислото(цитрат) растворимый. Показатели обмена соединительной ткани плаценты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели обмена соединительной ткани в плаценте

Показатель	Группа наблюдения		Группа сравнения n=66 M±m
	1-я подгруппа n=124 M±m	2-я подгруппа n=115 M±m	
Свободный гидроксипролин, мкмоль/л	7,7±2,5***#	2,3±0,9	0,9 ±0,6
Коллагенолитическая активность,	5,3±2,7	2,6±3,2	1,6±0,8

мкмоль/г/ч			
Суммарный коллаген, мкмоль/кг	38,8±16,2	27,3±10,1	29,4±12,7
Нейтрально-солерастворимый коллаген, мкмоль/кг	6,3±3,7	4,9±3,1	8,9±4,5
Цитратрастворимый коллаген, мкмоль/кг	8,4±1,5**###	1,2±0,5	3,4±1,4

Примечание: достоверность различий показателей между группой наблюдения и группой сравнения: ** — $p < 0,01$; между подгруппами наблюдения: # — $p < 0,05$, ### — $p < 0,001$.

В плацентарной ткани родильниц с ПМК на фоне НДСТ установлено достоверное увеличение показателя свободного гидроксипролина до $7,7 \pm 2,5$ мкмоль/л ($p < 0,01$), что указывает на повышение в ткани плаценты катаболических процессов и может использоваться как маркер плацентарной недостаточности. В то же время увеличение концентрации цитратрастворимого коллагена до $8,4 \pm 1,5$ мкмоль/кг в плацентарной ткани ($p < 0,01$), являющегося маркером молодого коллагена, указывает на активацию синтеза коллагена и наличие компенсаторных функций плаценты.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об усилении процессов распада коллагена, указывающих на наличие ПН, и в то же время — о возможности восстановления адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса у беременных с ПМК, особенно при НДСТ.

Список литературы

1. Горбунова В.Н., Кадурина Т.И. Коллагены и коллагеновые гены // Медицинская генетика. — 2006. — № 6. — С. 3–10.
2. Грачева О.Н., О.А. Громова Дисплазия соединительной ткани во время беременности. — М., 2012. — 155 с.
3. Кан Н.Е., Климанцев И.В., Дубова Е.А., Амирасланов Э.Ю., Санникова М.В. [и др.]. Плацентарная недостаточность у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 3. — С. 54–57.
4. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Савельев С.В., Барина И.В. Определение роли коллагена в формировании плацентарной недостаточности // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — Т. 5. — № 2. — С. 17–23.
5. Кузнецов Р.А., Перетятко Л.П., Рачкова О.В. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. — 2011. — № S5. — С. 34–39.

6. Мельникова В.Ф., Аксенов О.А., Боронина Т.А., Насыров Р.А. Концепция плацентарной недостаточности // Педиатр. — 2013. — Т. 4. — № 4. — С. 28–32.
7. Поливанова Т.В., Манчук В.Т. Морфофункциональные параметры коллагена в норме и при патологии // Успехи современного естествознания. — 2007. — № 2. — С. 25–30.
8. Шараев П.Н., Иванов В.Г., Толстолуцкая Т.О., Замятин А.Б. Методы лабораторных исследований биополимеров соединительной ткан. – Ижевск, 2009. – 44 с.

Рецензенты:

Кузнецова Е.П., д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск;
Дворянский С.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Ижевск.