

УДК: 618.146+612.394+547.962.9

НУТРИТИВНИЙ СТАТУС І ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ КОЛАГЕНУ У ВАГІТНИХ З ПОРУШЕННЯМ ОБТУРАЦІЙНОЇ ФУНКЦІЇ ШИЙКИ МАТКИ

І.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»
(м. Київ, Україна)

Резюме

Вступ. Одним із чинників, що виступає запорукою фізіологічного перебігу вагітності, є збалансування стану пластичних і енергетичних ресурсів організму вагітної, що віддзеркалює її нутритивний статус. Факт негативного впливу дисбалансу основних макро- і мікроелементів на структуру колагену, еластину та колагенові волокна, з яких складається сполучна тканина (СТ), є доведеним. З нашої точки зору, це обумовлює прогресуюче порушення обтураційної функції шийки матки при вагітності (ПОФШМ).

Мета дослідження: визначити особливості нутритивного статусу і обміну колагену у вагітних з обтураційною неспроможністю функції шийки матки (ШМ) при вагітності для удосконалення програми антенатального спостереження, профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження. Проведено проспективне обстеження 63 вагітних з клінічними проявами ПОФШМ (основна група) і 34 вагітних з фізіологічним обтураційним станом ШМ при вагітності (контрольна група) в терміні 22-32 тижні.

Поряд із рутинним клініко-інструментальним обстеженням у цих вагітних в режимі скринінгу оцінювали наявність клінічних ознак недиференційованої дисплазії СТ (НДСТ). Для досягнення поставленої мети у жінок груп обстеження визначали вміст маркерів синтезу (Total PINP - аміно-термінальний пропептид проколагену I типу) та резорбції сполучної тканини (ss - CrossLaps), вітаміну D загального (автоматичний аналізатор Cobas-411), а також концентрації мікроелементів - Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} та загального Ca і P, що виконували методом імуноферментного аналізу (автоматичний аналізатор електролітів і набір реактивів для їх визначення Easlyte (Medica, США)).

Результати дослідження. Кожна третя вагітна з маніфестацією ПОФШМ у другому триместрі вагітності має клінічні ознаки НДСТ. Для цих вагітних притаманне достовірне зниження концентрації загального вітаміну D у порівнянні з жінками групи контролю. Дефіцит вітаміну D обумовлює вихід іонізованого Ca^{2+} із кісткової тканини шляхом підтримки процесів диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти і знижує синтез колагену I типу остеобластами, що негативно відбивається на стані СТ і, зокрема ШМ. Дослідженнями також встановлено достовірне підвищення в плазмі крові вагітних основної групи концентрації Ca загального та іонізованого з паралельним достовірним зростанням концентрації загального фосфору, що може бути ознаками зростання концентрації м'язової тканини в шийці матки, яке відбувається при патологічному заміщенні СТ на гладеньком'язову у вагітних з НДСТ, що погіршує обтураційні можливості внутрішнього вічка та сприяє зростанню скоротливої активності матки.

Для вагітних основної групи є характерною підпорогова середня концентрація Mg^+ у сироватці крові. Абсолютний дефіцит Mg^+ на тлі антагонізму з іонами кальцію є однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності. Магнієвий статус, який ми зареєстрували у вагітних жінок основної групи, з високою долею вірогідності є однією з причин порушень мембранного транспорту і фізіологічної Na^+/K^+ рівноваги, що проявляється зменшенням вмісту іонізованого калію та іонізованого натрію при збереженні Na^+/K^+ співвідношення. Визначені порушення можуть бути підґрунтям для порушення розладів процесів збудження тканин і передачі нервового збудження з нерву на орган, що призводить до розвитку передчасної скоротливої діяльності матки.

Оцінюючи концентрацію Total PINP, який є одним із маркерів синтезу колагену і свідчить про активацію синтезу колагену I типу, ми виявили достовірне зростання концентрації цього маркеру в порівнянні з показниками групи контролю. Проте середнє значення маркеру резорбції сполучної тканини ss - CrossLaps, який є продуктом деградації колагену, у вагітних основної і контрольної груп достовірно не відрізнявся і знаходився в межах фізіологічної норми, що, з нашої точки зору, лежить в основі передчасного розм'якшення СТ ШМ, розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності.

Висновки. Таким чином, для вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки є притаманним дефіцит загального вітаміну D і дисбаланс найбільш впливових мікро- і макроелементів, що свідчить про наявність порушень нутритивного статусу в таких жінок. Нутритивний дисонанс у поєднанні з підвищенням концентрації маркеру синтезу колагену I типу Total PINP на тлі фізіологічного вмісту маркеру резорбції сполучної тканини ss - CrossLaps є однією із причин передчасного розм'якшення сполучної тканини шийки матки, розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності, що обумовлює доцільність колагено-протекторної та матрикс-протекторної терапії і корекції порушень нутритивного статусу у таких жінок.

Ключові слова: маркери синтезу та резорбції колагену I типу; сполучна тканина; невиношування вагітності; нутритивний статус, мікроелементи, макроелементи

Вступ

Одним із чинників, що виступає запорукою фізіологічного перебігу вагітності, є збалансування стану пластичних і енергетичних ресурсів організму вагітної, що віддзеркалює її нутритив-

ний статус. Значна частина вагітних мають ознаки недостатності харчування в тій чи іншій формі (протеїнова, енергетична, мінерально-вітамінна тощо). Тільки 6% вагітних відрізняються достатнім нутриєнтним енергетичним забезпеченням, а

28% при початковій нутритивній недостатності зберігають або збільшують її за період вагітності [1]. Так, доведений вплив дисбалансу основних макро- і мікроелементів на структуру колагену, еластину та колагенові волокна, з яких складається сполучна тканина (СТ). Враховуючи той факт, що стан саме СТ визначає функціональні властивості шийки матки (ШМ) при вагітності, цілком закономірним є зростання частоти екстремально ранніх передчасних пологів у вагітних жінок з недиференційованою дисплазією СТ (НДСТ) [2, 3, 4] З цієї точки зору вельми перспективним представляється удосконалення тактики антенатального нагляду за вагітними з порушенням обтураційної функції шийки матки (ПОФШМ), що сприятиме зменшенню питомої ваги передчасних пологів, профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

Мета дослідження

Визначення особливостей нутритивного статусу і обміну колагену у вагітних з порушенням обтураційної функції шийки матки при вагітності для удосконалення програми антенатального спостереження, профілактики у них акушерських та перинатальних ускладнень.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами було проведено проспективне обстеження 63 вагітних, що знаходились на лікуванні у відділенні акушерської патології ДУ «ІПАГ НАМН України» з верифікованим діагнозом «істміко-цервікальна недостатність» у терміні гестації 22-32 тижні (основна група). Контрольну групу склали 34 вагітні в аналогічних термінах з фізіологічним обтураційним станом шийки матки. За місцем проживання, сімейним і соціальним станом вагітні основної і контрольної груп біли однорідними, що в подальшому дозволило судити про різницю, викликану, перш за все, порушенням обтураційної функції ШМ.

Усі вагітні досліджуваних груп з метою постановки діагнозу обстежувались рутинно у відповідності до стандартів якості Наказу МОЗ України від 15.07.2011 р. № 417 «Методичні рекомендації щодо надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» та клінічного протоколу з акушерської допомоги МОЗ України від 03.11.2008 р. № 624 «Невиношування вагітності». Поряд із рутинним клініко-інструментальним обстеженням у цих вагітних в режимі скринінгу оцінювали наявність клінічних ознак НДСТ. Для цього з усіма обстежуваними вагітними проводилося клінічне інтерв'ю, під час якого встановлювалась наявність загальних захворювань, що мають відношення до НДСТ (міопія, варикозна хвороба, вегето-судинна дистонія, остеохондроз, дискінезія жовчовивідних шляхів, нефроптоз тощо) [4].

Діагностичними критеріями ІЦН при огляді вважали розкриття шийки ≥ 2 см у другому триместрі вагітності при відсутності маткових скорочень та відшарування плаценти, пролабування плодового міхура із зовнішнього вічка шийки матки, а також вроджені або набуті анатомічні дефекти ектоцервіксу, а при трансвагінальному ультразвуковому дослідженні (ТУЗД) - укорочен-

ня шийки матки ≥ 25 мм в терміні 16 - 24 тижні та наявність клиноподібної трансформації каналу шийки матки на $\geq 40\%$ довжини [5].

Для визначення особливостей обміну колагену і нутритивного статусу у обстежуваних вагітних визначали вміст маркерів синтезу (Total P1NP - аміно-термінальний пропептид проколагену I типу) та резорбції сполучної тканини (ss - CrossLaps), вітаміну D загального (автоматичний аналізатор Cobas-411), а також концентрації мікроелементів - Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} та загального Ca і P виконували методом імуноферментного аналізу (автоматичний аналізатор електролітів і набір реактивів для їх визначення Easylyte (Medica, США)). Дослідження виконувались в біохімічній лабораторії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України».

Отримані результати були оброблені за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначалися як можливі при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Отримані нами дані свідчать, що 34,78% вагітних з ІЦН мали ті чи інші клінічні прояви загальних захворювань, що належать до НДСТ, що майже в 3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи. Із патологічних загальноклінічних симптомкомплексів у вагітних з ІЦН домінували серцево-судинні маркери НДСТ (пролапс мітрального клапану, вегето-судинна дистонія, варикозна розширення вен нижніх кінцівок), які у кожній другій вагітній маніфестували саме у другому триместрі гестації.

Проведені дослідження свідчать про зниження концентрації загального вітаміну D у сироватці крові вагітних основної групи ($15,25 \pm 1,42$ нг/мл) на 31,1% у порівнянні з показниками фізіологічної норми і на 54,9% від аналогічного показника у вагітних контрольної групи ($23,62 \pm 1,61$ нг/мл; $p < 0,05$).

Роль загального вітаміну D в підтримці гомеостазу при вагітності є безперечною. На ускладнений перебіг гестації при дефіциті вітаміну D вказують і сучасні дослідники [6, 7]. Зокрема, не викликає сумнівів взаємообумовленість між рівнем вітаміну D і раннім гестозом, прееклампсією, гестаційним діабетом, малою вагою дитини при народженні, невиношуванням і анемією [8]. Доведено зв'язок між дефіцитом вітаміну D і кандидозним вагінітом у вагітних, що цілком узгоджується з нашими даними, згідно до яких кандидозний вагініт реєструється у 50,8% вагітних основної групи (29,4% - в групі контролю; $p < 0,01$). Патогенетичний механізм маніфестації кандидозу посідає у порушенні продукції антимікробного пептиду кателицидину [7], який є компонентом уродженого імунітету і сприяє захисту епітелію слизової оболонки від хвороботворних мікробів. Потужна протизапальна дія вітаміну D обумовлена інгібіцією антиген-індукованих Е-клітин, продукції цитокінів, насамперед, інтерлейкіну – 2 та γ -інтерферону [9] і молекул адгезії, що в поєднанні з проліферацією гладеньком'язових клітин, відіграє значну роль в процесах кальцифікації артерій [10].

Ми також вважаємо цілком вірогідним корелятивний зв'язок між дефіцитом вітаміну D і порушенням функціональної спроможності ШМ. Відомо, що вітамін D приймає участь у регуляції

концентрації кальцію і фосфатів шляхом стимуляції їх всмоктування в тонкому кишечнику, внаслідок чого підвищується ефективність кишкової абсорбції кальцію на 30-40% [11], і стимуляції реабсорбції цих мікроелементів у проксимальних ниркових каналцях. Кінцевий продукт подвійного гідроксилування загального вітаміну D спочатку в печінці, а потім в нирках – 1,25 дигідрокси-вітамін D або кальцитріол – стимулює вихід іонізованого Ca^{2+} із кісткової тканини шляхом підтримки процесів диференціювання моноцитів і макрофагів в остеокласти і знижує синтез колагену I типу остеобластами [12, 13, 14], що, безперечно, відбивається на стані СТ і, зокрема ШМ. Відомо, що на інтенсивність процесів гідроксилування загального вітаміну D стимулюючи впливає ціла низка гормонів, у тому числі і пролактин, пригнічують ці процеси високі концентрації фосфатів і кальцію, що призводить до порушень різноманітних ланок нутритивного гомеостазу людини.

Враховуючи залежність кальцієвого балансу від концентрації вітаміну D, досить цікавими представляються дані про вміст у плазмі крові вагітних груп дослідження Ca загального та Ca^{2+} .

Отримані нами результати свідчать про підвищення концентрації Ca загального у плазмі крові вагітних з ПОФШМ ($2,81 \pm 0,26$ ммоль/л) у порівнянні з фізіологічною нормою на 30,7% і в порівнянні з аналогічним показником у вагітних контрольної групи ($2,21 \pm 0,09$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 27,1%. Схожа тенденція простежувалась також щодо концентрації Ca^{2+} , середній вміст якого в плазмі крові вагітних основної групи сягав $1,45 \pm 0,05$ ммоль/л, перевищуючи середні показники фізіологічної норми і вагітних групи контролю ($1,11 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$) відповідно на 38,1% і 30,6%. Загальновідома роль іонів кальцію у фізіологічному функціонуванні СТ. Саме Ca^{2+} є регулятором різноманітних внутрішньоклітинних процесів: іонізований кальцій забезпечує проведення специфічного трансмембранного сигналу в клітину завдяки змінам власної концентрації, визначає гнучкість волокон еластину та приймає участь в активації центрів еластаз, визначаючи властивості СТ. Тому підвищення концентрації кальцію загального та його іонізованої форми погіршують властивості як самої сполучної тканини, так і органів, до складу яких вона входить.

Досліджуючи нутритивний статус вагітних з ПОФШМ, ми звернули увагу на синергічне зростання концентрації загального фосфору в сироватці крові цих жінок, яка становить $1,64 \pm 0,04$ ммоль/л і майже в 2 рази перевищує показники фізіологічної норми при вагітності, та на 45,1% аналогічний показник концентрації мікроелементу у сироватці крові вагітних жінок контрольної групи ($1,13 \pm 0,04$ ммоль/л; $p < 0,05$). Але Ca/P співвідношення у плазмі крові вагітних з ПОФШМ залишалося в межах норми і складало 1:1. Підвищення рівня Ca загального, Ca^{2+} та P можуть бути ознаками зростання концентрації м'язової тканини в шийці матки, яке відбувається при патологічному заміщенні сполучної тканини на гладеньком'язову у вагітних з НДСТ, що погіршує обтураційні можливості внутрішнього вічка та сприяє зростанню

скоротливої активності матки.

Сьогодні не викладає сумнівів той факт, що ремоделювання у вигляді деградації або протеолізу колагенових волокон внутрішньоклітинної матриці реалізується за рахунок матриксних металопротеїназ (ММП), на функціональному стані яких відбивається концентрація Mg^{2+} : при його дефіциті синтез протеїнів у СТ гальмується, активність ММП підвищується і позаклітинна матриця СТ прогресивно деградує, оскільки структурна підтримка тканини, зокрема колагенових волокон, руйнується швидше, ніж синтезується. Але незалежно від того, яка причина аномалій в структурі СТ, її стан тільки покращиться, якщо активність колагеназ, еластаз і біосинтетичних ферментів глікозаміногліканів будуть збалансовані. Ця активність, в свою чергу, визначається безпосереднім впливом адекватних доз основних іонів – Ca^{2+} , Mg^{+} і P, співвідношення яких при фізіологічних умовах відповідає формулі 1:1:0,5 [11]. Як свідчать отримані нами дані, у сироватці крові вагітних з неспроможністю обтураційної функції ШМ спостерігається підпорогова середня концентрація Mg^{+} ($0,61 \pm 0,04$ ммоль/л), що нижче фізіологічної норми на 7,6% і середньої концентрації Mg^{+} у плазмі крові вагітних контрольної групи ($0,86 \pm 0,03$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 29,1%. Абсолютний дефіцит Mg^{+} , притаманний вагітним основної групи, на тлі антагонізму з іонами кальцію, є однією з патогенетичних ланок підвищення скоротливої спроможності гладенької мускулатури матки та розвитку її передчасної скоротливої діяльності [15]. Також сучасні автори [15] вказують на взаємозв'язок дефіциту Mg^{+} із дисбалансом біосинтезу плацентарних гормонів, зокрема прогестерону, що також відбивається на стані внутрішнього вічка, цервікального каналу і усієї ШМ. У вагітних з НДСТ Т.С. Лукина і співав. [16] відзначали суттєві порушення магнієвої концентрації, що супроводжувалось розвитком істміко-цервікальної недостатності.

Однією із багаточисельних функцій Mg^{+} в організмі вагітної є регуляція клітинної адгезії і стану клітинної мембрани, а також забезпечення активного транспорту кальцію і калію через неї [17, 18]. Магнієвий статус, який ми зареєстрували у вагітних жінок основної групи, з високою долею вірогідності є однією з причин порушень мембранного транспорту і фізіологічної $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ рівноваги. Як свідчать проведені дослідження, для вагітних з ПОФШМ притаманне зменшення вмісту іонізованого калію ($3,29 \pm 0,18$ ммоль/л) нижче межі фізіологічної норми на 6,4% і нижче його концентрації в групі контролю ($4,14 \pm 0,24$ ммоль/л; $p < 0,05$) на 25,8%. Така ж сама тенденція зберігається і щодо концентрації іонізованого натрію ($124,1 \pm 3,64$ ммоль/л), вміст якого на 8,7% нижче фізіологічної норми і на 13,9% нижче показника в контрольній групі ($141,3 \pm 6,21$ ммоль/л; $p < 0,05$).

У той же час $\text{Na}^{+}/\text{K}^{+}$ співвідношення у вагітних основної і контрольної груп достовірно не відрізняється і складає 37,7 і 34,1 відповідно. Враховуючи той факт, що перепад концентрацій іонізованого калію і натрію, що відбувається за участі мембранного ферменту натрій-калій-АТФ-ази, і за рахунок енергії АТФ переміщує іони Na^{+} і K^{+} про-

ти градієнту концентрації між клітинами і позаклітинною рідиною, забезпечує процес збудження тканин, цілком ймовірним виглядає порушення процесів передачі нервового збудження з нерву на орган, що ним інервується, а також поміж нейронами при зміні вмісту цих мікроелементів в плазмі крові.

Визначаючи стан волокнистої СТ ШМ, що знаходиться навколо лейкоцитів і представлена різноманітними типами волокон [3], ми оцінювали в сироватці крові вагітних основної групи концентрацію Total P1NP, який є одним із маркерів синтезу колагену і свідчить про активацію синтезу колагену I типу. У вагітних з ПОФШМ відзначалось достовірне зростання концентрації цього маркеру ($69,15 \pm 6,31$ нг/мл) в порівнянні з показниками групи контролю ($50,90 \pm 4,36$ нг/мл; $p < 0,05$).

Накопичення колагену I типу в ШМ сприяє передчасному розм'якшенню її тканин, розкриттю внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності, що проявляється маніфестацією передчасних пологів на тлі ПОФШМ. Для вагітних з фізіологічним obturatorним станом ШМ притаманний збалансований в межах фізіологічної норми біосинтез маркерів синтезу і резорбції колагену I типу, що саме і забезпечує підтримку фізіологічної анатомії і функції каркасу ШМ й еластичних волоконцець, які утворюють неупорядковані мережеві структури цього органу. У той же час, середнє значення маркеру резорбції сполучної тканини ss – CrossLaps, який є продуктом

деградації колагену, у вагітних основної і контрольної груп достовірно не відрізнявся і знаходився в межах фізіологічної норми ($0,390 \pm 0,05$ нг/мл і $0,300 \pm 0,02$ нг/мл відповідно). Останнє свідчить про переважання процесів синтезу колагену I типу над процесами резорбції у цих жінок, що, цілком ймовірно, і є однією з провідних ланок патогенезу безсимптомного прогресуючого розм'якшення, укорочення та розкриття ШМ у них.

Висновки

Таким чином, для вагітних з порушенням obturatorної функції шийки матки є притаманним дефіцит загального вітаміну D і дисбаланс найбільш впливових мікро- і макроелементів, що свідчить про наявність порушень нутритивного статусу в таких жінок. Нутритивний дисонанс у поєднанні з підвищенням концентрації маркеру синтезу колагену I типу Total P1NP на тлі фізіологічного вмісту маркеру резорбції сполучної тканини ss – CrossLaps є однією із причин передчасного розм'якшення сполучної тканини шийки матки, розкриття внутрішнього вічка та цервікального каналу при вагітності

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами дані свідчать про доцільність колагенопротекторної та матрикспротекторної терапії, адекватної корекції порушень нутритивного статусу у жінок з групи високого ризику щодо розвитку порушень obturatorної функції шийки матки.

Література

1. Luz Maria De-Regil. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858. CD008873. pub2.
2. Грищенко О.В. Роль матрикса соединительной ткани в обеспечении функциональной активности эндотелия у беременных / О.В. Грищенко, А.В. Сторкач, Тоан Буй Сон // Репродуктивная эндокринология. – 2011, № 1.-С.36-41.
3. Григорьева Ю.В. Коллаген III типа в шейке матки при беременности и родах / Ю.В. Григорьева, С.Н. Чемидронов, Н.А. Ренц [и соавт.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015, №1.- С. 72-75.
4. Починок Т.В. Ефективність корекції електролітного дисбалансу та вегетативних порушень у дітей пубертатного віку з проявами дисплазії сполучної тканини / Т.В.Починок, Т.В. Веселова // J. Clin. Exp. Med. Res. – 2014, № 2(4).- С.498 – 507.
5. Клінічний протокол з акушерської допомоги МОЗ України від 03.11.2008 р № 624 «Невиношування вагітності».
6. Міщенко В.П. Перебіг вагітності у жінок з дефіцитом вітаміну D / В.П. Міщенко, І.В. Руденко, М.Б. Запорожченко, Г.Л. Лавриненко // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2016, № 2 (38).- С.301-304.
7. Tulic M. Vitamin D in pregnancy and early life / M. Tulic, K. Meric //Expert Rev Clin Immunol. – 2013, № 9.- P. 817-820.
8. Мазур И.П. Минеральный обмен при беременности и его адекватная коррекция / И.П. Мазур, Т.Ф. Татарчук, В.А. Габаль // Репродуктивная эндокринология. – 2016, № 1 (27).- С. 36 – 40.
9. Білко Т.М. Вплив нутрієнтного стану харчового раціону на імунний стан слизових у жінок / Т.М. Білко, О.С. Ахтемійчук // Акушерство. Гінекологія. Генетика. – 2016, № 1.-С. 71-76.
10. Zittermann A. Vitamin D and vascular calcification / A. Zittermann, S. Schleithoff, R. Koerfer // Curr Opin Lipidol. – 2007, 18 (1).-P. 41–46.
11. Шурпяк С.А. Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса / С.А. Шурпяк, Н.И. Жемела // Здоровье женщины. – 2014, №5(91).- С. 37-40.
12. Поворознюк В.В. Дефіцит і недостатність вітаміну D у жителів України / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька, В.Я. Муц, О.В. Вдовіна // Боль. Суставы. Позвоночник. -2011, № 4.-С.10-25.
13. Семин С.Г. Перспективы изучения биологической роли витамина D / С.Г. Семин, Л.В. Волкова, А.Б. Моисеев, Н.В. Никитина // Педиатрия. – 2012, № 2.-С. 122-131.
14. Зафт В.Б. Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика / В.Б. Зафт, А.А. Зафт, Ж.О. Клімова, І.В. Бойко [та співав.] // Новости медицинской фармации. Акушерство и гинекология. – 2016, № 587.-С. 23 – 28.
15. Борис О.М. Проблема дефіциту магнію під час вагітності та можливості його корекції / О.М. Борис, Г.Б. Бойко, Т.О. Однокоз, Л.М. Онищик // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – 2015, № 1 (35).- С. 66-71.
16. Лукина Т.С. Терапия препаратами магния при беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Т.С. Лукина, О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. Электронный журнал. – 2014, № 1.-С.1-5.
17. Rylander R. Magnesium in pregnancy blood pressure and pre-eclampsia: A review / R. Rylander // Pregnancy Hypertens. – 2014, V. 4.- P. 146-149.
18. Grober U. Magnesium in Prevention and Therapy / U. Grober, J. Schmidt, K. Kisters // Nutrients. – 2015.- V. 7, № 9.-P. 8199-8226.

НУТРИТИВНИЙ СТАТУС І ОБМІН
КОЛЛАГЕНА ПРИ НАРУШЕННЯХ
ОБТУРАЦІОННОЇ ФУНКЦІЇ
ШЕЙКИ МАТКИ

И.А. Жабченко, В.Ф. Олешко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства
и гинекологии НАМН Украины»
(г. Киев, Украина)

Резюме.

Вступлення. Одним из факторов, выступающих залогом физиологического течения беременности, является сбалансирование состояния пластических и энергетических ресурсов организма беременной, что отражает ее нутритивный статус. Факт негативного влияния дисбаланса основных макро- и микроэлементов на структуру коллагена, эластина и коллагеновых волокон, из которых состоит соединительная ткань (СТ), является доказанным. С нашей точки зрения, это обуславливает прогрессирующее нарушение обтурационной функции шейки матки при беременности (ПОФШМ).

Цель исследования: определить особенности нутритивного статуса и обмена коллагена у беременных с обтурационной несостоятельностью функции шейки матки (ШМ) при беременности для усовершенствования программы антенатального наблюдения, профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное обследование 63 беременных с клиническими проявлениями ПОФШМ (основная группа) и 34 беременных с физиологическим обтурационным состоянием ШМ при беременности (контрольная группа) в сроке 22-32 недели.

Наряду с рутинным клинико-инструментальным обследованием у этих беременных в режиме скрининга оценивали наличие клинических признаков недифференцированной дисплазии СТ (НДСТ). Для достижения поставленной цели у женщин обследуемых групп определяли содержание маркеров синтеза (Total P1NP - аминок-терминальный пропептид проколлагена I типа) и резорбции соединительной ткани (ss - CrossLaps), витамина D общего (автоматический анализатор Cobas-411), а также концентрации микроэлементов - Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ и общего Ca и P выполняли методом иммуноферментного анализа (автоматический анализатор электролитов и набор реактивов для их определения Easylyte (Medica, США)).

Результаты исследования. Каждая третья беременная с манифестацией НОФШМ во втором триместре беременности имеет клинические признаки НДСТ. Для этих беременных характерно достоверное снижение концентрации общего витамина D по сравнению с женщинами группы контроля. Дефицит витамина D обуславливает выход ионизированного Ca²⁺ из костной ткани путем поддержки процессов дифференцировки моноцитов и макрофагов в остеокласты и снижает синтез коллагена I типа остеобластами, что негативно отражается на состоянии СТ и, в частности, ШМ. Исследованиями также установлено достоверное повышение в плазме крови беременных основной группы концентрации общего и ионизированного Ca с возрастанием концентрации общего фосфора, что может быть признаками роста концентрации мышечной ткани в шейке матки, которое происходит при патологическом замещении СТ на гладкомышечную у беременных с НДСТ, что ухудшает обтурационные возможности внутреннего зева и способствует повышению сократительной активности матки.

Для беременных основной группы была характерной подпороговая средняя концентрация Mg⁺ в сыворотке крови. Абсолютный дефицит Mg⁺ на фоне антагонизма с ионами кальция является одним из патогенетических

NUTRITIVE STATUS AND METABOLISM
OF COLLAGEN IN VIOLATION
OF THE CERVIX
OBSTRUCTIVE FUNCTION

I. A. Zhabchenko, V. F. Oleshko

SE «Institute of Pediatrics, Obstetrics
and Gynecology of NAMS of Ukraine»
(Kyiv, Ukraine)

Summary

Introduction. One of the factors which is a guarantee of physiological gestation course, is the balanced state of plastic and energy resources of pregnant woman's body that reflects her nutritive status. The fact of the negative impact of imbalance of the main macro- and micronutrients on the structure of collagen, elastin and collagen fibers, which the connective tissue (CT) consists of is proved. From our point of view, this leads to a progressive violation of the cervix obstructive function during pregnancy.

The aim of the research is to determine the peculiarities of the nutritional status and the metabolism of collagen in pregnant women with the violation of the cervix obstructive function during pregnancy in order to improve the antenatal surveillance program and to prevent obstetric and perinatal complications in such pregnant women.

Materials and methods. A prospective survey of 63 pregnant women with clinical manifestations of violation of the cervix obstructive function (main group) and 34 pregnant women with physiological obstructive condition of the cervix during pregnancy (control group) in term of 22 to 32 weeks has been conducted.

The presence of clinical signs of undifferentiated dysplasia of CT (UDCT) was evaluated along with the routine clinical and instrumental examination of these pregnant women in the screening mode. To achieve this goal the content of synthesis markers (Total P1NP amino-terminal propeptide of type I procollagen), connective tissue resorption (ss - CrossLaps) and vitamin D total (automated analyzer Cobas-411), as well as the concentration of the elements, Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ and total Ca and P in women of study groups were determined and performed by the enzyme immunoassay method (automated electrolytes analyzer and a set of reagents for determining Easylyte (Medica, USA)).

The results of the research. Every third pregnant with a manifestation of the violation of the cervix obstructive function in the second trimester of pregnancy has clinical signs of UDCT. These pregnant women are characterized by a significant decrease in the concentration of total vitamin D compared to women of the control group. Vitamin D deficiency leads to the release of ionized Ca from the bone tissue by supporting of the differentiation processes of monocytes and macrophages into osteoclasts and reduces the synthesis of I type collagen by the osteoblasts, that adversely affects on the CT status and, in particular on the cervix. Studies have also found a significant increase of the concentration of total and ionized Ca in the blood serum of pregnant women of the main group with the parallel and the reliable increase of the concentration of total phosphorus that can be signs of concentration increase of muscular tissue in the cervix, which occurs during the pathological CT substitution into the smooth muscle one in pregnant women with UDCT, that deteriorates the obstructive opportunities of the internal os and promotes the uterine activity growth.

The pregnant women of the main group are characterized by the average subthreshold Mg⁺ concentration in the blood serum. The absolute Mg⁺ deficiency on the background of antagonism with calcium ions is one of the pathogenetic links of contractility increasing of the uterus smooth muscle and development of its premature contractile activity.

звеньев повышения сократительной способности гладкой мускулатуры матки и развитию ее преждевременной сократительной деятельности. Магний статус, который мы зарегистрировали у беременных женщин основной группы, с высокой долей вероятности является одной из причин нарушений мембранного транспорта и физиологической Na^+/K^+ равновесия, что проявляется уменьшением содержания ионизированного калия и ионизированного натрия при сохранении Na^+/K^+ соотношения. Обнаруженные нарушения могут быть основой для дисбаланса процессов возбуждения тканей и передачи нервного возбуждения с нерва на орган, что приводит к развитию преждевременной сократительной деятельности матки.

Оценивая концентрацию Total PINP, который является одним из маркеров синтеза коллагена и свидетельствует об активации синтеза коллагена I типа, мы выявили достоверный рост концентрации этого маркера в сравнении с показателями группы контроля. Однако среднее значение маркера резорбции соединительной ткани ss – CrossLaps, который является продуктом деградации коллагена у беременных основной и контрольной групп, достоверно не отличался и находился в пределах физиологической нормы, что, с нашей точки зрения, лежит в основе преждевременного размягчения СТ ШМ, раскрытия внутреннего зева и цервикального канала при беременности.

Выводы. Таким образом, для беременных с нарушением обтурационной функции шейки матки характерен дефицит общего витамина D и дисбаланс наиболее влияющих микро- и макроэлементов, что свидетельствует о наличии нарушений нутритивного статуса у таких женщин. Нутритивный диссонанс в сочетании с повышением концентрации маркера синтеза коллагена I типа Total PINP на фоне физиологического содержания маркера резорбции соединительной ткани ss – CrossLaps является одной из причин преждевременного размягчения соединительной ткани шейки матки, раскрытия внутреннего зева и цервикального канала при беременности, что обуславливает целесообразность коллагенопротекторной и матриксепротекторной терапии и коррекции нарушений нутритивного статуса у таких женщин.

Ключевые слова: маркеры синтеза и резорбции коллагена I типа; соединительная ткань; невынашивание беременности; нутритивный статус, микроэлементы, макроэлементы.

Контактна інформація:

Жабченко Ірина Анатоліївна - доктор медичних наук, професор, керівник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ, Україна).

Контактна адреса: вул. П. Майбороди, 8, м. Київ, 04050, Україна.

Контактний телефон: +38 (067) 5043518.

e-mail: izhab@ukr.net.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Контактная информация:

Жабченко Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» (г. Киев, Украина).

Контактный адрес: ул. П. Майбороды, 8, г. Киев, 04050, Украина.

Контактный телефон: +38 (067) 5043518.

e-mail: izhab@ukr.net.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Contact Information:

Zhabchenko Irina - MD, professor, head of Department of Pathology of Pregnancy and Birth Control "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS Ukraine" (Kyiv, Ukraine).

Contact Address: Platon Mayboroda str., 8, Kyiv, 04050, Ukraine.

Phone: +38 (067) 5043518.

e-mail: izhab@ukr.net.

ORCID ID: 0000-0001-5622-5813

Magnesium status that has been registered in pregnant women of the main group, with high probability rate, is one of the causes of the membrane transport violations and the physiological Na^+/K^+ balance, that is manifested by decrease in the content of ionized K^+ and ionized Na^+ with the current Na^+/K^+ ratio. The determined violations can be a base for the initiation of the disorders of the tissues excitative processes and the transmission of nerve excitation from the nerve to the organ that leads to the development of premature uterine activity.

Estimating the concentration of Total PINP, which is one of the markers of collagen synthesis and shows the activation of I type collagen synthesis, we have detected a significant increase in the concentration of this marker in the comparison with the control group. However, the average index of the resorption connective tissue marker ss – CrossLaps, which is a product of collagen degradation in pregnant women of the main and control groups was not differ significantly and was within the physiological norm, that, from our point of view, leads to the premature softening of cervix connective tissue, the internal os and the cervical canal opening during pregnancy.

Conclusion. Thus, the pregnant women with the violation of the cervix obstructive functions are characterized by deficiency of the total vitamin D and imbalance of the most influential micro- and macronutrients that indicates the presence of the nutritional status violations in these women. Nutritive dissonance combined with the increase in concentration of marker of collagen synthesis of type I Total PINP on the background of the physiological content of the marker of the connective tissue resorption ss – CrossLaps is one of the causes of premature softening of the cervix connective tissue, the opening of the internal os and cervical canal during pregnancy that justifies the necessity of collagenprotective and matrixprotective therapy prescription and the correction of the nutritional status violations in these women.

Key words: markers of synthesis and resorption of type I collagen; connective tissue; miscarriage; nutritive status, microelements, macroelements.