

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КАЛЬЦИЙТРОПНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Манасова Г.С., Поворознюк В.В.

*Одесский национальный медицинский университет,
ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»*

Резюме. Обстежено 80 жінок у терміні вагітності 21-25 тижнів. Контрольну групу склали 32 здорових вагітних, основну – 48 вагітних з перинатальним інфікуванням. Вивчені деякі біохімічні показники, кальційрегулюючі гормони й маркери ремоделювання кісткової тканини. Мінеральна щільність кісткової тканини визначалась методом ультразвукової денситометрії. Остеопенічний синдром різного ступеня тяжкості спостерігався у 81,25% жінок з інфікуванням фето-плацентарного комплексу. Вміст ОК і вітаміну D у вагітних з ВУІ достовірно знижені, тоді як вміст ПТГ і CrossLaps перевищують відповідні показники в контрольній групі. У вагітних обох груп відзначається гіперкальциурія: максимальний рівень екскреції кальцію із сечею спостерігається у вагітних з ППІК. Очевидно, при ВУІ у вагітних спостерігається активація процесів ремоделювання кісткової тканини, яка спрямована на збереження мінеральної щільності кісткової тканини.

Ключові слова: вагітність, кісткова тканина, перинатальні інфекції.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) наблюдаются приблизительно у 10% беременных и оказывают значительное влияние на показатели репродуктивных потерь. Ранняя неонатальная заболеваемость и смертность в случае с ВУИ колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождение достигает 16,8%. Кроме того, перинатальные инфекции влияют на частоту и структуру материнской патологии и смертности. Частота клинически выраженных форм ВУИ при родах в срок составляет 0,5-1%, а при родах до срока увеличивается до 3,5-16%, что обуславливает огромную социальную, медицинскую и экономическую значимость данной патологии [1, 2].

Современные данные свидетельствуют о том, что костная ткань является динамичной тканью с высокой чувствительностью к различным регуляторным эндо- и экзогенным факторам. Характер и интенсивность постоянно протекающих процессов костного ремоделирования регулируются влиянием ряда остеотропных гормонов, а также зависят от действия местных ростовых факторов, семейства цитокинов (фактора некроза опухоли – ФНО, интерлейкинов и других) [3].

Проявления патологии костной ткани в акушерстве постоянно привлекали внимание исследователей [4, 5, 6], но в большинстве работ описывалось лишь расширение тазовых сочленений, частота которых достигает 2,2-4% [6, 7, 8]. Сложная перестройка адаптационно-компенсаторных механизмов и создание нового эндокринного равновесия в материнском организме обеспечивают минерализацию скелета плода и последующую лактацию, а также определенные изменения в костях и сочленениях таза, направленные на облегчение прохождения плода через полость таза [4, 5].

Персистирующее инфицирование ФПК вследствие воздействия возбудителей группы TORCH может сопровождаться нарушением костного метаболизма. В частности, местные ростовые факторы и цитокины, выделяемые моноцитами или лимфоцитами, отражают интенсивность воспалительной реакции и могут как стимулировать, так и подавлять резорбцию костной ткани [3].

В настоящее время изучению остеопатий у беременных уделяется все больше внимания [9, 10, 11, 12], но патомеханизмы их развития остаются неясными. Что касается исследований костного метаболизма у

беременных с ВУИ, данный аспект влияния перинатальных инфекций практически не изучен.

Целью нашего исследования явилось изучение содержания в крови некоторых остеотропных гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани, а также ее структурно-функционального состояния у здоровых беременных и у беременных с ВУИ.

Материалы и методы исследования. Нами обследованы 80 женщин в сроке беременности 21-24 недели (2-ой триместр). Из них контрольную группу составили 32 беременных в возрасте $27,25 \pm 0,8$ лет; 12 из них (37,5%) – первородящие, 20 (62,5%) – повторнородящие (предстояли вторые роды). Беременность у всех протекала без осложнений, экстрагенитальной патологии в данной группе не было. На момент обследования женщины контрольной группы жалоб не предъявляли.

В основную группу вошли 48 беременных в возрасте $27,16 \pm 0,9$ лет, 28 из них (58,33%) – первородящие, 20 (41,66%) – повторнородящие, которым также предстояли вторые роды.

Все женщины из обеих групп нормостенического типа телосложения. В контрольной группе средний рост – $160 \pm 1,4$ см, средний вес – $71,2 \pm 1,3$ кг.

В основной группе средний рост соответствовал $161 \pm 1,3$ см, средний вес – $61,3 \pm 1,1$ кг. У 8 беременных (16,66%) из этой группы были жалобы на периодические ноющие боли в области поясницы, у 9 (18,75%) отмечались судорожные подергивания в икроножных мышцах; 5 пациенток (10,41%) были вынуждены посетить стоматолога в связи с ухудшением состояния зубов (выпадение имевшихся пломб, появление новых очагов разрушения эмали зубов).

Методами иммуноферментного хемолюминесцентного анализа (анализатор Elecsys) были исследованы следующие показатели метаболизма костной ткани: остеокальцин (ОК), CrossLaps, кальцитропные гормоны – 25-(ОН)D и паратиреоидный гормон (ПТГ).

Структурное состояние кости определялось методом ультразвуковой денсито-

метрии пяточной кости с помощью аппарата Sonost-2000 (Южная Корея) на основании измерения индекса жесткости кости (ИЖК) Т- и Z- критериев. Степень тяжести поражения костной ткани оценивалась при компьютерной обработке полученных данных.

Все беременные также прошли общепринятое клинико-лабораторное обследование (приказ МЗ Украины № 503).

Диагностика наличия TORCH-инфицирования осуществлялась согласно приказу МЗ Украины № 906 от 27.12.2007 (ИФА, определение Ig M, G и A, определение авидности и аффинности антител в динамике, ПЦР-диагностика, бактериологическое и бактериоскопическое исследование).

Результаты исследования и обсуждение. В основной группе более чем у половины пациенток (у 58,33%) выявлена экстрагенитальная патология. У 16 женщин (33,3%) имелся хронический пиелонефрит, у 4 (9,52%) – хронический бронхит; также по 4 человека (9,52%) имели в анамнезе хронический гастрит и хронический тонзиллит. Что касается инфицирования ФПК, в результате обследования выявлен следующий спектр верифицированных возбудителей.

Носителями герпетической инфекции (HSV) 1- и 2-го типа явились 12 женщин (25%), цитомегаловирусной (CMV) – 12 (25%), токсоплазма (ТОХО) – 24 (50%), хламидиоза (Chlam) – 16 (33,3%), Staph. Aureus – 4 (9,52%), кандидоза – 11 (22,9%), трихомониаза – 3 (6,25%), микоплазма – 2 (4,1%) женщин; гемолитический стрептококк выделен у 5 (10,4%), золотистый стафилококк – у 10 (12,19%) женщин. Для многих пациенток была характерна микстинфекция: сочетание нескольких видов возбудителей.

До момента обследования течение беременности в основной группе характеризовалось следующими осложнениями. Угроза прерывания беременности наблюдалась у 8 беременных (16,6%), ранний гестоз – у 3 (6,25%) пациенток.

По данным ультрасонографического исследования в сроке 10-11 нед выявлено нарушение плацентации в виде низкого ее

расположения у 5 человек (10,4%), в сроке беременности 19-20 нед сохранилось то же расположение плаценты у 3-х женщин (6,25%). Кроме того, по данным УЗИ в сроке беременности 19-21 нед у 3-х беременных выявлено маловодие, у 2-х – признаки плацентита (отек и гипертрофия плацентарной ткани).

При анализе кальций-фосфорного обмена нами получены следующие данные (табл.1).

Концентрация общего кальция в крови у беременных с ВУИ составила $1,89 \pm 0,13$ ммоль/л против $2,49 \pm 0,15$ ммоль/л в контрольной группе. Содержание фосфора в крови у беременных основной группы было незначительно снижено, но не достигало достоверной разницы: $1,08 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,19 \pm 0,03$ ммоль/л.

Экскреция кальция с мочой у здоровых беременных ($7,75 \pm 0,07$ ммоль/л) во втором триместре практически не изменена по сравнению с не беременными женщинами (норма – 2,5-7,5 ммоль/л). У беременных с ВУИ изменения данного показателя были более выражены и равнялись $12,4 \pm 0,12$ ммоль/л.

Структурное состояние костной ткани у беременных с ВУИ по всем параметрам значительно уступает таковому у здоровых беременных. По данным УЗ-денситометрии,

только у 18,75% беременных с ПИПК показатели МПКТ находились в пределах нормы и составили: индекс жесткости кости (ИЖК) $97,45 \pm 1,98\%$, Т-критерий – $0,38 \pm 0,05$ SD, Z-критерий – $0,35 \pm 0,03$ SD (табл. 2).

Остеопения начальной степени была выявлена у 43,75% беременных; так ИЖК у данной группы находился в пределах $82,7 \pm 1,1\%$, Т-критерий – $1,22 \pm 0,06$ SD и Z-критерий – $1,1 \pm 0,03$ SD. Остеопения тяжелой степени отмечалась у 43,75% беременных со следующими параметрами: ИЖК – $63,76 \pm 0,54\%$, Т-критерий – $2,21 \pm 0,03$ SD, Z-критерий – $2,21 \pm 0,03$ SD.

Уровень кальцитропных гормонов у обследованных беременных характеризовался следующими данными (рис.1).

Концентрация активного метаболита витамина D – 25(OH)D в крови беременных основной группы достоверно ниже, чем в контрольной группе: $73,79 \pm 1,89$ nmol/l и $87,36 \pm 4,94$ nmol/l ($p < 0,005$).

Как известно, витамин D играет главную роль в регуляции поступления в организм экзогенного кальция; его влияние на костную ткань многокомпонентно. Активные метаболиты витамина D (эрго- и холекальциферол) стимулируют обе фазы костного ремоделирования: с одной стороны, активируют остеобласты и способствуют ми-

Таблица 1. Показатели кальций-фосфорного обмена у здоровых беременных и у беременных с ВУИ.

Группы	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизированный, ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/л
Нормативные показатели	2,15-2,75	1,05-1,3	0,6-1,3	2,5-7,5
Здоровые беременные, n=32, 21-24 нед	$2,41 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,02$	$1,19 \pm 0,03$	$7,75 \pm 0,07$
Беременные с ПИПК, n=48	$1,89 \pm 0,03^{***}$	$0,88 \pm 0,03^{**}$	$1,08 \pm 0,06^*$	$12,4 \pm 0,12^{**}$

Примечания: * – $p < 0,1$; ** – $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Таблица 2. Показатели МПКТ у здоровых беременных и у беременных с ПИПК.

Группы	Индекс жесткости кости	Т-критерий	Z-критерий
Здоровые беременные, n=32; 21-26 нед	$85,9 \pm 1,92$ $p < 0,2$	$1,68 \pm 0,04$ $p < 0,8$	$1,59 \pm 0,05$ $p < 0,8$
Беременные с ВУИ, n=48	$75,07 \pm 9,3$ $p < 0,2$	$1,62 \pm 0,51$ $p < 0,8$	$1,55 \pm 0,51$ $p < 0,8$
Из них с нормальным МПКТ, n=9 (18,75%)	$97,45 \pm 1,98^*$	$0,38 \pm 0,05^{**}$	$0,35 \pm 0,03^{****}$
Остеопения начальной степени, n=21 (43,75%)	$82,7 \pm 1,1^{**}$	$1,22 \pm 0,06^{***}$	$1,1 \pm 0,03^{*****}$
Тяжелая остеопения, n=18 (37,5%)	$63,76 \pm 0,54^{**}$	$2,21 \pm 0,03^{**}$	$2,21 \pm 0,03^{**}$

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$.

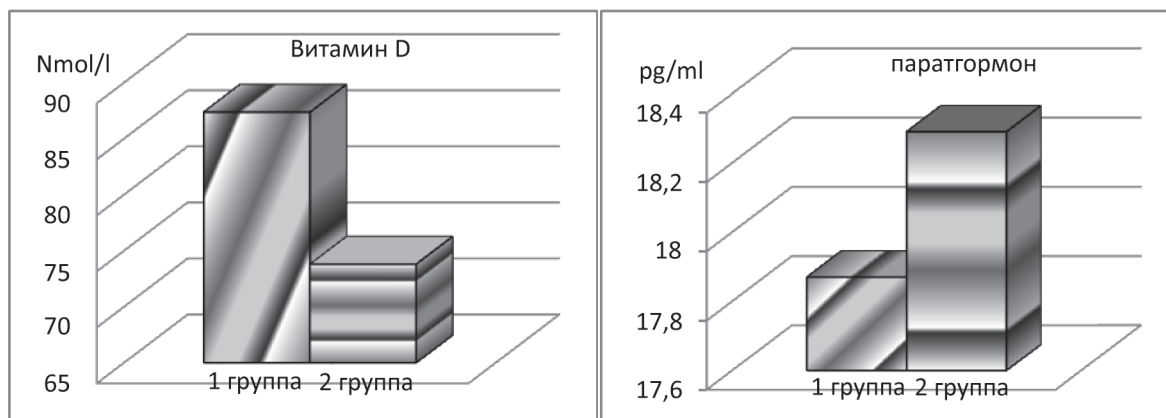


Рис. 1. Содержание кальцийрегулирующих гормонов у здоровых беременных (1) и у беременных с ВУИ (2).

нерализации костного матрикса, с другой, стимулируют дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты. Данные эффекты осуществляются при участии местных факторов роста, интерлейкинов, простагландинов. По-видимому, дефицит витамина D в основной группе может быть связан как с его предполагаемым алиментарным недостатком, так и с тем, что он принимает активное участие в модулировании иммунитета и подавлении синтеза провоспалительных цитокинов. Поскольку речь идет о системной воспалительной реакции при ВУИ, вероятно, что данный механизм утилизации витамина D также может иметь место. Уже во втором триместре беременности при ВУИ снижен протективный механизм, направленный на сохранение МПКТ.

Основным механизмом активации ПТГ является уровень кальция в крови. Соглас-

но данному физиологическому механизму стимуляции, концентрация ПТГ в крови у беременных с ВУИ выше, чем у здоровых беременных: $18,29 \pm 0,59$ ng/ml против $17,87 \pm 1,1$ ng/ml). По-видимому, при инфицировании фето-плацентарного комплекса увеличивается вероятность ускоренной резорбции костной ткани, что отражается в ухудшении ее структурного состояния.

Остеокальцин относится к специфическим маркерам функции остеобластов; по своей структуре небольшой неколлагеновый белок, связывающий гидроксиапатит. По полученным нами данным (рис.2), уровень ОК у беременных с ВУИ достоверно ниже ($p \leq 0,001$), чем у здоровых беременных ($19,45 \pm 0,7$ ng/ml против $24,77 \pm 1,1$ ng/ml).

Для синтеза ОК необходимо достаточное количество витамина D, достоверный дефицит которого мы выявили в основной

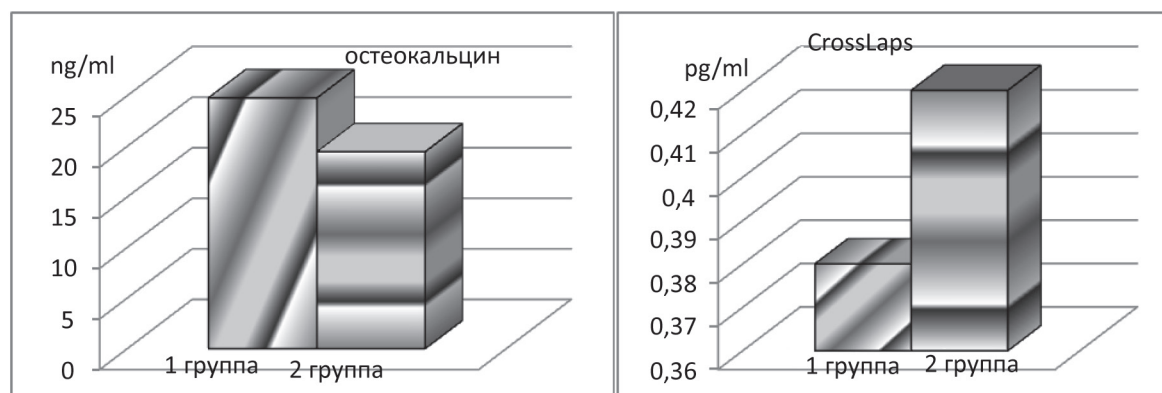


Рис. 2. Содержание маркеров ремоделирования костной ткани у здоровых беременных (1) и у беременных с ВУИ (2).

группе. Вследствие недостаточного количества витамина D уменьшается абсорбция кальция из просвета кишечника и, кроме того, синтезируется дефектный остеокальцин, лишенный кальцийсвязывающих свойств. Таким образом, снижение концентрации ОК, вероятно, также отражает уменьшение скорости костеобразования у беременных с ВУИ.

Что касается маркера резорбции костной ткани, концентрация β -CrossLaps в основной группе незначительно повышена, что свидетельствует об ускоренном разрушении кости. Учитывая физиологические аспекты процессов ремоделирования костной ткани, можно предположить, что при беременности, осложненной ВУИ, резорбирующая активность остеокластов превышает костеобразующие возможности остеобластов, что может быть связано с воздействием местных медиаторов воспаления (факторов роста, интерлейкинов и т.д.) на организм беременной. В результате различные фрагменты коллагена 1 типа (определяемые методом CrossLaps) попадают в кровоток из зоны резорбции кости. В основной группе этот показатель составил $0,42 \pm 0,03$ pg/ml, в контрольной – $0,38 \pm 0,02$ pg/ml ($p \leq 0,5$).

Выводы. Структурное состояние костной ткани у беременных с ВУИ характеризуется снижением минеральной плотности костной ткани. У беременных с ВУИ снижено содержание витамина D, что отражает нарушение процессов абсорбции кальция в кишечнике и реабсорбции кальция в почках и обуславливает развитие остеопенического синдрома. Повышение активности паратиреоидного гормона при перинатальном инфицировании обусловлено его основной физиологической функцией и направлено на поддержание кальциевого гомеостаза. Резорбирующая активность остеокластов у беременных с перинатальным инфицированием превышает костеобразующие возможности остеобластов, о чем свидетельствует снижение концентрации маркера образования костной ткани – остеокальцина и повышение концентрации маркера резорбции костной ткани – β -CrossLaps (фрагментов коллагена 1 типа).

Литература

1. Інфекції та вагітність: Практич. посібник. /Б.М. Венцківський, А.В. Заболотна, О.О. Зелінський, А.Я. Сенчук. / Одеса, ОКФА. – 2007. – 362с.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред проф. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Алматео», 2006. – 640с.
3. Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2003. – 524с.
4. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку. / Київ. – 2009. – Т.1. – С.402-422.
5. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. / Санкт-Петербург, ЭЛБИ, СПб. – 2006. – 238с.
6. Gallacher S.J., Fraser W.D., Owens O.J. et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. // Eur J. Endocrinol. – 1994. – 131. – P. 369-374.
7. Khovidhunkit W., Epstein S. Osteoporosis in pregnancy // Osteoporosis Int. – 1996. – №6. – P. 345-354.
8. Kabi F., Mkinsi O., Zrigui J. Pregnansy-associated osteoporosis. A new case. // Rev.Med. Intern. – 2006. – 27(7). – P. 558-60.
9. He X.D., Xia W.B., Xing X.P. et al. Clinical features of pregnancy and lactation-associated osteoporosis: analysis of 4 case // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2009. – 14. – 89(14). – P.983-985.
10. Heim U., Clauss M., Burki N., Ichmann T. Pregnancy-associated osteoporosis: differential diagnosis of "common" musculoskeletal pain during pregnancy and lactation // Orthopade. – 2010. – 1.
11. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Шевченко О.И., Грищенко В.В. Остеопенический синдром при беременности и в период кормления грудью. / Методические рекомендации. ХМАПО, Харьков, 2004. – 17с.
12. Манасова Г.С. Некоторые особенности костного метаболизма у беременных с перинатальным инфицированием // Здоровье женщины. – 2010. – 5 (51) – С. 171-174.

УРОВЕНЬ МАРКЕРОВ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА И КАЛЬЦИЙТРОПНЫХ ГОРМОНОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ИНФИЦИРОВАНИЕМ ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Манасова Г.С., Поворознюк В.В.

Резюме. Обследовано 80 женщин в сроке беременности 21-25 недель. Контрольную группу составили 32 здоровых беременных, основную – 48 беременных с перинатальным инфицированием. Изучены некоторые биохимические показатели, кальцийрегулирующие гормоны и маркеры ремоделирования костной ткани. Минеральная плотность костной ткани определялась методом ультразвуковой денситометрии. Остеопенический синдром различной степени тяжести наблюдался у 81,25% женщин с инфицированием фето-

плацентарного комплексу. Содержание ОК и витамина D у беременных с ВУИ достоверно снижено, тогда как содержание ПТТ и CrossLaps превышают соответствующие показатели в контрольной группе. У беременных обеих групп отмечается гиперкальциурия: максимальный уровень экскреции кальция с мочой наблюдается у беременных с ПИПК. По-видимому, при ВУИ у беременных наблюдается активация процессов ремоделирования костной ткани, направленная на сохранение минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: беременность, костная ткань, перинатальная инфекция.

THE LEVELS OF THE BONE METABOLISM MARKERS AND THE CALCIUM-REGULATED HORMONES IN THE PREGNANCY WITH THE PERINATAL INFECTIONS

Manasova G.S., Povoroznyuk V.V.

Summary. 80 women in the 21-25 week of the pregnancy were examined. 32 healthy pregnant women

formed the control group, 48 women amount of the group of the pregnant women with the perinatal infections. Studied some biochemical status and the hormonal factors of the calcium levels regulated and of the bone tissue repairs marker. The bone tissue density was measured by ultrasound bone densitometry. Results of the researches have shown, what the osteopenic syndrome of the various degrees was detected in 81,25% of the pregnant women with the perinatal infections. The levels of the osteocalcin and the vitamin D in the pregnant women with perinatal infections was decreased compared with the healthy pregnant women, while the parathyroid hormone and CrossLap levels were exceeded. In the pregnant women of both groups is observed hypercalcuria, in the pregnant women with perinatal infections the excretion of the calcium urinaries more significantly. Evidently, supposed that remodulation rates of the bone tissue were intensified in the pregnant women with perinatal infections. It was directed to maintain of the bone tissue mineral density.

Key words: pregnancy, bone tissue, perinatal infections.