

УДК 618.3-06:616.71-007.234

Г. С. Манасова, канд. мед. наук

TORCH-ИНФИЦИРОВАНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПАТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 618.3-06:616.71-007.234

Г. С. Манасова

TORCH-ІНФІКУВАННЯ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ РОЗВИТКУ ОСТЕОПАТІЙ У ВАГІТНИХ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У статті наведені дані порівняльного дослідження кальційрегулюючих гормонів, маркерів ремоделювання, а також структурного стану кісткової тканини у здорових вагітних і у вагітних із перинатальним інфікуванням.

Рівень кальційрегулюючих гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини визначено методом хемолумінесцентного аналізу. Структурний стан кістки визначено методом ультразвукової денситометрії.

Виявлено вірогідне зниження вітаміну D і остеокальцину в крові у вагітних із перинатальним інфікуванням. Концентрація паратиреоїдного гормону та фрагментів колагену I-го типу (CrossLaps) у крові у вагітних із перинатальним інфікуванням вища, ніж у здорових вагітних. У вагітних обох груп відмічається гіперкальціурія: максимальний рівень екскреції кальцію з сечею спостерігається у вагітних із перинатальним інфікуванням плацентарного комплексу.

Остеопенічний синдром різного ступеня тяжкості виявлений у 81,25 % жінок з інфікуванням фето-плацентарного комплексу.

Ймовірно, активація процесів ремоделювання кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням сприяє збереженню структурно-функціональних параметрів кістки.

Ключові слова: вагітність, кісткова тканина, перинатальна інфекція.

UDC 618.3-06:616.71-007.234

G. S. Manasova

TORCH-INFECTIO AS A RISK FACTOR OF OSTEOPATHIA DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The paper presents the data of comparative research of calcium-regulated hormones, remodulation markers, as well as the state of the bone tissue in the healthy pregnant women with the pregnant women suffering from perinatal infections.

The level of calcium-regulating hormones and remodulation markers of the bone tissue were determined by chemiluminescence immunoassay. The bone tissue density was measured by ultrasound bone densitometry.

The levels of the vitamin D-hormones and osteocalcin in the pregnant women with perinatal infections was decreased compared with the healthy pregnant women, while the parathyroid hormone and the CrossLaps levels was exceed. The pregnant women of both groups were observed hypercalcuria, the pregnant women with perinatal infections had the maximal amount of calcium excretion.

Osteopenic syndrome of various degrees was detected in 81.25% of the pregnant women with perinatal infections.

Activation of the process of bone tissue remodulation in the pregnant women with perinatal infections is likely to assist in maintaining the structural and functional parameters of the bone.

Key words: pregnancy, bone tissue, perinatal infections.

Особую роль в состоянии здоровья женщины играет инфекционная патология, имеющая огромное медико-социальное значение как фактор риска нарушения репродуктивной функции.

По данным МЗ Украины, сегодня в нашей стране рождается только 6 % практически здоровых детей; каждый третий ребенок имеет отклонения в физическом и психическом развитии, каждый второй является носителем цитомегаловирусной

(CMV), герпетической (HSV) или другой инфекции группы TORCH. В случае внутриутробного инфицирования (ВУИ) частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности составляет 5,3–27,4 %, мертворождение может достигать 16 % и более [1; 2].

Персистирующая инфекционная патология также влияет и на качество жизни в целом, вызывая клиническую картину вторичного иммунодефи-

цита и хронические воспалительные процессы в различных органах-мишенях. При этом несостоятельность или недостаточная мощность контррегулирующих систем провоцирует избыточное выделение моноцитами и лимфоцитами различных местных ростовых факторов и цитокинов, приводя к многочисленным системным нарушениям и повреждению здоровых тканей [3–6].

В настоящее время выделены цитокины, точкой приложения которых являются процессы ремоделирования костной ткани: ряд цитокинов обладает способностью активировать остеокластогенез (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11, ФНО- α), другие (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-18) подавляют его [4; 5].

При беременности, согласно данным литературы, костная система женщины и кальциевый гомеостаз претерпевают определенные изменения, обусловленные необходимостью минерализации скелета растущего плода и обеспечения последующей лактации. При нарушении компенсаторно-приспособительных механизмов, поддерживающих кальциевый гомеостаз на необходимом уровне, возникает отрицательный кальциевый баланс, который компенсируется только путем усиленной резорбции костной ткани и развития последующей остеопении [7–14].

В свете перечисленных фактов было предположено, что персистирующий воспалительный процесс при TORCH-инфицировании у беременных может усугублять дисбаланс в кальциевом гомеостазе и способствовать развитию остеопатий.

Целью исследования стал сравнительный анализ содержания некоторых биохимических маркеров синтеза и резорбции костной ткани, а также таких кальцийрегулирующих гормонов, как паратиреоидный гормон (ПТГ) и витамин D-гормон (его активного метаболита) в крови у здоровых беременных и у беременных с TORCH-инфицированием.

Материалы и методы исследования

Обследовано 80 женщин во втором триместре беременности (21–24 нед.). Основную группу составили 48 беременных с различными вариантами TORCH-инфицирования. Средний возраст соответствовал ($27,16 \pm 0,90$) годам, 28 (58,33 %) из них — первородящие, 20 (41,66 %) — повторнородящие (всем предстояли вторые роды). Тип телосложения у всех женщин нормостенический: средний рост составил ($161,0 \pm 1,3$) см, средний вес — ($61,3 \pm 1,1$) кг.

В контрольную группу вошли 32 беременных в возрасте ($27,25 \pm 0,80$) лет; 12 (37,5 %) из них — первородящие, 20 (62,5 %) — повторнородящие (также предстояли вторые роды). Телосложение у всех также нормостенического типа: средний рост — ($160,0 \pm 1,4$) см, средний вес — ($71,2 \pm 1,3$) кг. Беременность у всех женщин в этой группе протекала без осложнений, экстрагенитальной патологии не

отмечалось. На момент обследования женщины контрольной группы жалоб не предъявляли.

У 8 (16,66 %) беременных из основной группы были жалобы на периодические ноющие боли в области поясницы, у 9 (18,75 %) отмечались судорожные подергивания в икроножных мышцах; 5 (10,41 %) пациенток были вынуждены посетить стоматолога в связи с ухудшением состояния зубов (выпадение имевшихся пломб, появление новых очагов разрушения эмали зубов).

Все беременные из обеих групп прошли общепринятое клиничко-лабораторное обследование согласно приказу МЗ Украины № 503. Основная группа была выделена из группы высокого риска ВУИ согласно приказу МЗ Украины № 906 от 27.12.2007 г. С целью верификации TORCH-инфицирования использовались методы ИФА, определение IgM, G и A, определение avidности и аффинности антител в динамике, ПЦР-диагностика, бактериологическое и бактериоскопическое исследование.

Исследование общего, ионизированного кальция (Ca^{+}), фосфора, уровней экскреции кальция и фосфора с мочой проводилось комплексометрическим методом при помощи биологического анализатора электролитов А-15 “Biosystems” (Испания, 2008).

Методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата “Sonost-2000” (Южная Корея) определялось структурное состояние кости: на основании измерения T- и Z-критериев, индекса жесткости кости (ИЖК) измерялась минеральная плотность костной ткани (МПКТ). Степень тяжести поражения костной ткани оценивалась при компьютерной обработке полученных данных согласно классификации ВОЗ.

Методами иммуноферментного хемоллюминесцентного анализа (анализатор “Elesys”) исследовались такие показатели ремоделирования костной ткани в крови беременных, как остеокальцин (ОК), β -CrossLaps, а также кальцитропные гормоны — 25(ОН) витамин D и ПТГ.

Остеокальцин — неколлагеновый белок, продуцируемый остеобластами, одонтобластами и гипертрофированными хондроцитами и связывающий гидроксипатит. Одним из условий его синтеза является достаточное количество витамина D; существует тесная корреляция между уровнем ОК в крови и скоростью костеобразования. β -CrossLaps — маркер костной резорбции, состоящий из продуктов деградации коллагена 1-го типа (β -С-телопептида-пептид-коллагена 1-го типа) и поступающий в кровь из зоны резорбции; его концентрация позволяет определить темпы разрушения костной ткани [4; 5].

Результаты исследования и их обсуждение

При обследовании беременных основной группы на предмет TORCH-инфицирования

выделен следующий спектр возбудителей. Носителями токсоплазмоза (ТОХО) стали 24 (50 %) беременных, хламидиоза (Chlam) — 16 (33,3 %), герпетической инфекции (HSV) 1 и 2-го типа — 12 (25 %) женщин, цитомегаловирусной (CMV) инфекции — 12 (25 %), кандидоза — 11 (22,9 %), гарднереллеза — 11 (22,9 %), трихомониаза — 3 (6,25 %), микоплазмоза — 2 (4,1 %) женщины. При бактериологическом исследовании *St. aureus* выделен у 8 (16,6 %) беременных, гемолитический стрептококк — у 5 (10,4 %) женщин (табл. 1).

Для многих пациенток была характерна микстинфекция: сочетание нескольких видов возбудителей.

У 58,33 % пациенток основной группы, кроме наличия фактора инфицирования, выявлена экстрагенитальная патология: хронический пиелонефрит — у 16 (33,3 %) женщин, хронический бронхит — у 4 (9,52 %); еще по 4 (9,52 %) человека имели хронический гастрит и хронический тонзиллит.

Течение беременности в основной группе характеризовалось следующим: у 8 (16,6 %) беременных отмечалась угроза прерывания (выраженный болевой синдром), у 3 (6,25 %) из них — кровомазание вследствие отслойки плаценты, у 3 (6,25 %) пациенток в ранних сроках беременность осложнилась ранним гестозом.

В сроке беременности 10–11 нед. (по данным УЗИ) отмечалась низкая плацентация у 5 (10,4 %)

человек, в сроке беременности 19–20 нед. сохранилось то же расположение плаценты у 3 (6,25 %) женщин. Кроме того, в сроке беременности 19–21 нед. у 3 (6,25 %) беременных выявлено маловодие, у 2 (4,1 %) — признаки плацентита (отек и гипертрофия плацентарной ткани).

Кальций-фосфорный обмен в основной и контрольной группах характеризовался следующими показателями (табл. 2).

В основной группе концентрация общего Ca^{+} в крови составила $(1,89 \pm 0,13)$ против $(2,41 \pm 0,02)$ ммоль/л в контрольной группе, ионизированного — $(0,88 \pm 0,03)$ и $(1,14 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p \leq 0,01$). Уровень фосфора в крови у беременных с ВУИ был незначительно снижен: $(1,08 \pm 0,06)$ и $(1,19 \pm 0,03)$ ммоль/л ($p < 0,1$).

Что касается экскреции Ca^{+} с мочой, то у здоровых беременных $(7,75 \pm 0,07)$ ммоль/л она практически не изменена по сравнению с небеременными женщинами (2,5–7,5 ммоль/л). У беременных с ВУИ потери кальция с мочой составили $(12,40 \pm 0,12)$ ммоль/л ($p < 0,01$).

Содержание ПТГ и витамина D в крови у обследованных беременных характеризовалось следующими данными (табл. 3).

Уровень ПТГ, активность которого регулируется уровнем кальция в крови, у беременных с ВУИ выше, чем у здоровых беременных: $(18,29 \pm 0,59)$ и $(17,87 \pm 1,10)$ пг/мл соответственно. В силу способности ПТГ моментально (в течение минут) реагировать на снижение уровня Ca^{+} в крови воздействием на все три органа-мишени (кость, кишечник, почки), по-видимому, даже незначительное повышение его функциональной активности может способствовать изменению состояния костной ткани.

Концентрация активного метаболита витамина D — 25-(ОН)-вит D в крови беременных основной группы достоверно ниже, чем в контрольной группе: $(73,79 \pm 1,89)$ и $(87,36 \pm 4,94)$ нмоль/л ($p \leq 0,005$). Активные формы витамина D, кроме того, что регулируют абсорбцию кальция в просвете кишечника и его реабсорбцию в почечных канальцах, принимают участие в модулировании иммунитета и подавлении синтеза провоспалительных цитокинов. По-видимому, низкий уровень витамина D у беременных с ВУИ обуславливается его алиментарным дефицитом,

Таблица 1
Этиологическая характеристика факторов инфицирования фетоплацентарного комплекса, абс. (%)

Возбудитель	ИФА			Бактериоскопия, бактериология	ПЦР
	IgM	IgG	IgA		
Хламидиоз	—	16 (33,3)	2 (4,16)	8 (16,6)	+
CMV	—	12 (25)	—	—	+
HSV	2 (4,16)	12 (25)	—	—	+
ТОХО	—	24 (50)	—	—	—
Трихомониаз	—	—	—	3 (6,25)	+
Кандидомикоз	—	—	—	11 (22,9)	—
<i>Strept. Haemolyt.</i>	—	—	—	5 (10,4)	—
<i>St. aureus</i>	—	—	—	8 (16,6)	—
Микоплазмоз	—	—	—	2 (4,1)	+
Гарднереллез	—	—	—	11 (22,9)	+

Таблица 2
Показатели кальций-фосфорного обмена у здоровых беременных и у беременных с внутриутробным инфицированием

Группа	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизир., 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 перинатальным инфицированием плацентарного комплекса, n = 48	$1,89 \pm 0,03^{***}$	$0,88 \pm 0,03^{**}$	$1,08 \pm 0,06^{*}$	$12,40 \pm 0,12^{**}$

Примечание. * — $p < 0,1$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Содержание кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани в крови у здоровых беременных и у беременных с внутриутробным инфицированием

Группа	Остеокальцин, нг/мл	Витамин D, нмоль/л	ПТГ, пг/мл	CrossLaps, нг/мл
Нормативные показатели	11,00–43,00	50,00–100,00	15,00–65,00	0,01–5,94
Здоровые беременные, n = 32; 21–24 нед.	24,77±1,10	87,36±4,94	17,87±1,10	0,38±0,02
Беременные с перинатальным инфицированием плацентарного комплекса, n = 48	19,45±0,70***	73,79±1,89**	18,29±0,59*	0,42±0,03*

Примечание. * — p<0,5; ** — p<0,05; *** — p<0,001.

снижением синтеза и, вероятно, непосредственным участием в системной воспалительной и иммунологической реакции организма.

Содержание ОК (см. табл. 3), специфического маркера синтеза костной ткани, в крови у беременных с ВУИ достоверно снижено (p<0,001) по сравнению с группой контроля (19,45±0,70) против (24,77±1,10) нг/мл.

По-видимому, активность провоспалительных цитокинов с резорбтивным эффектом воздействия на костную ткань превышает активность цитокинов, обладающих протективным механизмом, что способствует снижению остеобластогенеза и скорости костеобразования.

Концентрация фрагментов коллагена 1-го типа (определяемых методом β-CrossLaps, см. табл. 3), попадающих в кровоток из зоны резорбции кости, в основной группе незначительно повышена: этот показатель составил (0,42±0,03) в основной и (0,38±0,02) нг/мл (p<0,5) — в контрольной группе. Даже незначительное повышение скорости резорбции костной ткани, вероятно, способствует развитию остеопенического синдрома у беременных с ВУИ.

По данным УЗ-денситометрии, только у 18,75 % беременных с ВУИ показатели МПКТ соответствовали таковым у здоровых и составили: ИЖК — (97,45±1,98) %, Т-критерий — (0,38±0,05) SD, Z-критерий — (0,35±0,03) SD (табл. 4).

Остеопения начальной степени отмечалась у 43,75 % беременных при следующих данных: ИЖК — (82,7±1,1) %, Т-критерий — (1,22±0,06) SD и Z-критерий — (1,10±0,03) SD. Тяжелая остео-

пения выявлена у 37,5 % беременных с ВУИ: ИЖК — (63,76±0,54) %, Т-критерий — (2,21±0,03) SD, Z-критерий — (2,21±0,03) SD.

Выводы

1. У беременных с инфицированием фетоплацентарного комплекса уровень витамина D снижен, а активность паратиреоидного гормона повышена по сравнению со здоровыми беременными, что свидетельствует о функциональной нестабильности механизмов, направленных на поддержание кальциевого гомеостаза и сохранение массы костной ткани.

2. Скорость обеих фаз ремоделирования костной ткани у беременных с перинатальным инфицированием увеличена, о чем свидетельствуют изменения концентрации соответствующих маркеров: содержание остеокальцина снижено, а фрагментов коллагена 1-го типа повышено.

3. Изменение минеральной плотности костной ткани у беременных с инфицированием фетоплацентарного комплекса свидетельствует о наличии остеопении различной степени тяжести у 81,25 % пациенток данной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Інфекції та вагітність / Б. М. Венцківський, А. В. Заболотна, О. О. Зелінський, А. Я. Сенчук / БАГ. – Одеса : ОКФА, 2007. – 362 с.

2. *Инфекции* в акушерстве и гинекологии : практ. руководство / под ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.

3. *Яковлев В. М. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция* / В. М. Яковлев, А. И. Новиков. – М. : Медицина, 2000. – 172 с.

Таблица 4

Показатели минеральной плотности костной ткани у здоровых беременных и у беременных с перинатальным инфицированием плацентарного комплекса

Группа	Индекс жесткости кости	Т-критерий (-)	Z-критерий (-)
Здоровые беременные, n = 32; 21–26 нед.	85,90±1,92 p<0,2	1,68±0,04 p<0,8	1,59±0,05 p<0,8
Беременные с ВУИ, n = 48	75,07±9,30 p<0,2	1,62±0,51 p<0,8	1,55±0,51 p<0,8
Из них с нормальной МПКТ, n = 9 (18,75 %)	97,45±1,98*	0,38±0,05**	0,35±0,03*, ***
Остеопения начальной степени, n = 21 (43,75 %)	82,7±1,1**	1,22±0,06***	1,10±0,03 **, ***
Тяжелая остеопения, n = 18 (37,5 %)	63,76±0,54**	2,21±0,03**	2,21±0,03**

Примечание. * — p<0,01; ** — p<0,001; *** — p<0,0001.

4. *Рожинская Л. Я.* Системный остеопороз : практ. руководство / Л. Я. Рожинская. – М. : Мокеев, 2000.
5. *Руководство по остеопорозу* / под ред. Л. И. Беневоленской. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
6. *Сельков С. А.* Плацентарные макрофаги / С. А. Сельков, О. В. Павлов. – М. : Тов. научных изданий КМК, 2007. – 187 с.
7. *Абрамченко В. В.* Профилактика и лечение обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. В. Абрамченко. – СПб. : ЭЛБИ, 2006. – 238 с.
8. *Соколова М. Ю.* Дефицит кальция во время беременности / М. Ю. Соколова // Гинекология. – 2004. – № 6 (5). – С. 268–270.
9. *Ахмина Н. И.* Антенатальное формирование здоровья ребенка / Н. И. Ахмина. – М. : МЕДпресс-информ, 2005. – 207 с.
10. *Морэ Л.* Изменение плотности костной ткани во время беременности / Л. Морэ // 14-й Европейский конгресс акушеров-гинекологов. Испания. – Гранада, 1999. – С. 43.
11. *Щербавская Э. А.* Патолофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Российские медицинские вести. – 2003. – № 2. – С. 28–33.
12. *Parathyroid hormone-related peptide protein during pregnancy and the perinatal period* / K. Seki, S. Wada, N. Nagata [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 1994. – Vol. 37. – P. 83–86.
13. *Smith R.* Osteoporosis during pregnancy and its management / R. Smith, A. J. Phillips // Scand. J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 107, Suppl. – P. 66-67.
14. *Kabi F.* Pregnansy-associated osteoporosis. A new case / F. Kabi, O. Mkinsi, J. Zrigui // Rev. Med. Intern. – 2006. – Vol. 27 (7). – P. 558-560.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*

ІНТЕГРАТИВНА АНТРОПОЛОГІЯ

У ВИПУСКАХ ЖУРНАЛУ:

**Передплата приймається
у будь-якому
передплатному пункті**

Передплатний індекс 08210

- ◆ Методологія інтегративних процесів
- ◆ Генетичні аспекти біології та медицини
- ◆ Патологічні стани і сучасні технології
- ◆ Філософські проблеми геронтології та гериатрії
- ◆ Дискусії