

# Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией

**Н.В. Керимкулова, Н.В. Никифорова, И.Ю. Торшин, И.В. Гоголева, А.Ю. Волков, О.А. Громова**

Журнал «Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии», том 13, № 5, стр. 11–21, 2014, г. Москва.

*Печатается с сокращениями*

**Цель.** Установить взаимосвязь между обеспеченностью плацент железом, медью и марганцем и гистологическим строением плаценты, а также выявить возможное влияние дефицита микроэлементов на течение беременности и родов у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ).

**Материалы и методы.** Исследование проведено в соответствии с одноклассным лонгитудинальным дизайном. В основную выборку были включены беременные с НДСТ ( $n=47$ ), средний возраст  $29\pm 6$  лет. Методы: УЗИ, доплерография, кардиотокография, ЭКГ, эхокардиография; определение магния в сыворотке крови, определение содержания магния в эритроцитах колориметрическим методом (цветная реакция с титановым желтым), исследование содержания свободного оксипролина в сыворотке крови, определение уровней микроэлементов в тканях плаценты методом масс-спектрометрии. Для анализа сложных данных, собранных в ходе настоящего исследования, в настоящей работе использован современный метод интеллектуального анализа данных, основанный на математических концепциях метрических сгущений и метрических карт.

**Результаты.** Установлены взаимосвязи между состоянием беременных с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) и анемией, а также содержанием железа, меди и марганца в тканях плаценты. Наиболее высокие показатели железа, меди и марганца в плаценте, соответствующие верхним квартилям содержания этих микроэлементов, были достоверно ассоциированы с меньшим количеством осложнений беременности, родов и патологических изменений плаценты. В частности, у женщин этих групп не отмечались такие особенности состояния плаценты, как фибриноидный некроз ( $p=0,00005$ ), аномалии сосудов плаценты и пуповины ( $p=0,001$ ), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП,  $p=0,04$ ), гиперплазия и гипоплазия плаценты ( $p<0,05$ ). При родоразрешении данной группы пациенток не возникло показаний к проведению операции кесарева сечения ( $p<0,041$ ); состояние детей при рождении было удовлетворительным (оценка по шкале Апгар не менее 9 баллов,  $p<0,001$ ). Прием препарата Тотема приводил к достоверному повышению уровней железа, меди и марганца в тканях плаценты.

**Заключение.** Установлено, что более высокое содержание железа, марганца и меди в тканях плаценты ассоциировано с положительной клинической картиной течения беременности и гистологическим состоянием плаценты. Для лечения железодефицитной анемии у беременных с ДСТ прием препаратов железа, содержащих медь и марганец, таких, как Тотема, более предпочтителен, так как эти элементы действуют синергично.

**Ключевые слова:** беременность, железо, железодефицитная анемия, магний, марганец, медь, НДСТ, послед, роды, Тотема.

Дисплазии соединительной ткани (ДСТ) характеризуются сочетанием множественных фенотипических признаков, представляющих собой нарушения формирования со-

единительнотканного каркаса. В целом, клинко-морфологические проявления ДСТ необычайно широки: нарушения строения хряща, непропорционально длинные конечности, арахнодактилия, деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, плоскостопие, патология развития зубов, прикуса, кисты, патология суставов (склонность к подвывихам), гиперэластичность, истончение и склонность к травматизации кожи, расширение вен и многие другие симптомы [1].

Особый интерес представляет недифференцированная ДСТ (НДСТ) в акушерстве, зачастую приводя к различным осложнениям беременности и родов [2–5]. Беременность и НДСТ характеризуются взаимоотношением влиянием. Дефициты ряда микроэлементов, имеющихся у беременных с НДСТ, приводят к ее утяжелению. Одним из основных кофакторов ферментов метаболизма соединительной ткани является магний [6]. Было установлено, что дефицит магния способствует развитию плацентарной недостаточности (ПН) с 12-кратным увеличением количества случаев задержки развития плода (ОШ 12,6; 95% ДИ 1,5–106,  $p=0,0015$ ) [7].

В то же время, магний является далеко не единственным эссенциальным микроэлементом, необходимым для поддержания структуры соединительной ткани. Систематический анализ молекулярно-физиологических синергидных эффектов воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань показал, что, помимо профилактики анемии, эти микроэлементы характеризуются специфическим воздействием непосредственно на соединительную ткань. В частности, железо и медь необходимы для поперечной сшивки волокон коллагена и эластина, в то время как марганец необходим для синтеза протеингликановой основы соединительной ткани [8].

Таким образом, комплексное изучение взаимодействий между проявлениями ДСТ, метаболизмом соединительной ткани, такими микроэлементами, как железо, медь, марганец и осложнениями беременности и родов представляет собой весьма перспективное направление исследований. Следует подчеркнуть чрезвычайно сложный характер этих взаимодействий. Во-первых, НДСТ характеризуется сочетанием множественных фенотипических проявлений. Во-вторых, существует огромное число аномалий соединительной ткани. Очевидно, что анализ столь сложного массива признаков требует применения особых методов изучения данных клинического исследования. В настоящей работе для этого использован современный метод интеллектуального анализа данных, основанный на математических концепциях метрических сгущений и метрических карт [9–12]. Результаты проведенного анализа позволили установить комплекс взаимодействий между железом, медью и марганцем и показателями течения беременности и гистологии плаценты/пуповины.

**Цель исследования:** установить взаимосвязь между обеспеченностью плаценты железом, медью и марганцем и гистологическим строением плаценты, а также выявить возможное влияние дефицита микроэлементов на течение беременности и родов у пациенток с НДСТ.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследование проведено в соответствии с односторонним лонгитудинальным дизайном. В основную выборку были включены беременные с НДСТ (n=47), средний возраст 29±6 лет. Критерий включения в основную группу – наличие не менее 5 внешних и/или висцеральных маркеров ДСТ [1].

Обследование пациенток включило общее клинико-лабораторное обследование и инструментальные методы: УЗИ, доплерометрия, компьютерная томография (КТГ), электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (Эхо-КГ). Общий и биохимический анализы крови проводились в III триместре (29–32 нед). Были использованы следующие специальные методы: определение магния сыворотки крови, определение содержания магния в эритроцитах колориметрическим методом (цветная реакция с титановым желтым), исследование содержания свободного оксипролина в сыворотке крови (колориметрический метод L. Bergman и R. Loxley в модификации С.С. Тетянец), определение уровня микроэлементов в тканях плаценты методом масс-спектрометрии. В целом, для каждой пациентки были собраны значения 584 параметров, включая многочисленные показатели макроморфологии и гистологии плаценты и исходы беременности для каждого из пациентов [13].

Для анализа сложных данных, собранных в ходе исследования, в настоящей работе использован современный метод интеллектуального анализа данных, основанный на математических концепциях метрических спущений и метрических карт. Эти методы разработаны в рамках алгебраического подхода к распознаванию научной школы академика РАН Ю.И. Журавлева, в которой в течение многих лет разрабатываются специализированные и высокоэффективные математические методы для анализа биомедицинских данных [9–12].

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

У 40% пациенток к III триместру сформировалась легкая анемия (гемоглобин <110 г/л, но не менее 104 г/л), цветной показатель – 0,84±0,06 ед., объем эритроцитов пациенток составил в среднем 83±5 мкм<sup>3</sup>; микроцитоз встречался у 32% пациенток, анизоцитоз отмечен у 12% обследованных. Во время I триместра все пациентки получали препарат Элевит Пронаталь в течение 2 мес. Пациенткам с подтвержденной анемией был назначен препарат Тотема для компенсации дефицита железа.

Для установления влияния обеспеченности железом и его синергистами медью и марганцем на течение беременности и родов все пациентки с НДСТ разделились на подгруппы с различным содержанием данных микроэлементов в тканях плаценты. Дальнейший анализ проводился с использованием попарных сравнений подгрупп пациенток с более высоким содержанием железа в плаценте («Fe↑») и с более низким содержанием железа («Fe↓»); подгрупп пациенток с более высоким («Cu↑») и с более низким («Cu↓») содержанием меди в плаценте; подгрупп пациенток с более высоким («Mn↑») и с более низким («Mn↓») содержанием марганца в плаценте. Пациентки, принимавшие препарат Тотема, находились преимущественно в группах Fe↑, Cu↑, Mn↑.

**Влияние содержания железа в тканях плаценты на течение беременности у пациенток с НДСТ**

И железо, и медь играют важную роль в биохимических модификациях коллагенов и эластина. Являясь кофактором ряда биосинтетических ферментов, железо участвует в гидроксировании пролина и лизина в коллагене, что необходимо для образования и секреции тройной спирали коллагена [14]. Гидроксирование поддерживается лизилгидрок-

Таблица 1

**Содержание микроэлементов в плаценте (мкг/кг) у пациенток с НДСТ**

Микро-элемент	Группа Fe↑		Группа Fe↓		p
	M	m	M	m	
Be	0	0	0,02	0,05	0,030
Na	5352	877	2107	1317	8×10 <sup>-7</sup>
Mg	10159	1484	7710	3369	0,006
K	283	53	198	54	0,002
Ca	670	55	472	136	2×10 <sup>-6</sup>
Fe	203	33	74	10	2×10 <sup>-5</sup>
Co	0,45	0,03	0,31	0,08	3×10 <sup>-8</sup>
Pi	0	0	0,01	0	2×10 <sup>-9</sup>

силазами, и мутации в соответствующих генах приводят к таким формам ДСТ, как болезнь Элерса–Данло [15]. Проллигидроксилаза 1 (ген LEPRE1) участвует в синтезе хондроитинсульфатпротеогликанов, гидроксيليруя остатки пролинов в последовательностях Pro-Gly коллагенов, в частности, коллагенов IV и V типов.

В исследуемой группе беременных с НДСТ (n=47) элементный анализ плаценты показал наличие у 10 пациенток существенно более высокий уровень железа (группа Fe↑ – 203±33 мкг/кг, группа Fe↓ (n=37) – 74±10 мкг/кг, p=2×10<sup>-5</sup>) (табл. 1). Препарат Тотема получали 7 (70%) пациенток в группе Fe↑ и 11 (30%) в группе Fe↓, p=0,02). Содержание железа в плаценте коррелировало с более высокими уровнями основных электролитов: магния (p=0,006), калия (p=0,002), натрия (p=10<sup>-6</sup>) и кальция (p=2×10<sup>-6</sup>).

Более высокие уровни железа в плаценте достоверно коррелировали с более низкими уровнями токсических бериллия (p=0,03) и таллия (p=2×10<sup>-9</sup>). Известно, что эссенциальный микронутриент железо является антагонистом токсичных элементов [16]. Таким образом, более высокое содержание железа в плаценте было ассоциировано как с более высоким содержанием калия и магния, так и со сниженным накоплением токсичных микроэлементов.

Заметим, что к III триместру у 40% обследованных была установлена легкая железодефицитная анемия. При этом

Таблица 2

**Встречаемость фенотипических признаков ДСТ у беременных, имевших повышенные уровни железа в тканях плаценты. Приведены достоверные отличия в частоте встречаемости данных состояний**

Показатель, %	Группа Fe↑	Группа Fe↓	p
Искривление носовой перегородки	0	0,12	0,041
Гиперрастяжимость кожи	0	0,24	0,006
Аллергия	0	0,24	0,006
Трема	0	0,16	0,021
Синус-тахикардия	0	0,12	0,041
Нефроптоз, 1-я степень	0	0,16	0,021
Гастрозофагальный рефлюкс	0	0,12	0,041
Девиация мизинцев	0,57	0,20	0,053
Геморрой	0,57	0,04	0,019
Миопия без изменений в глазном дне	0,57	0,12	0,034

Таблица 3

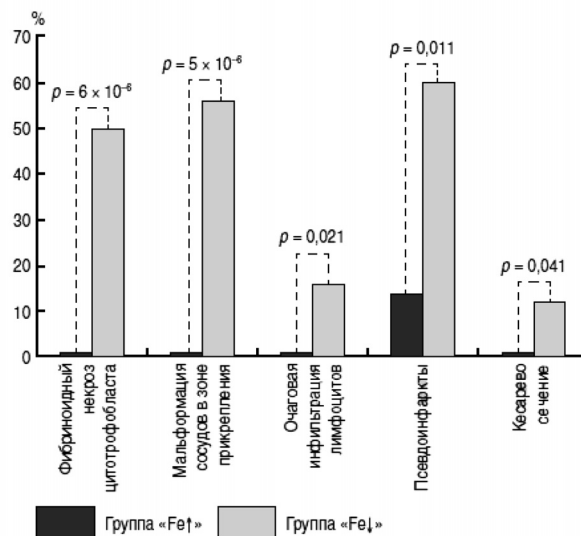
**Особенности гистологии плаценты и пуповины в группе пациенток с повышенными уровнями железа в тканях плаценты. Приведены достоверные отличия в частоте встречаемости данных состояний**

Показатель, %	Группа Fe↑	Группа Fe↓	p
<i>Плацента, центр</i>			
истончение ЦТБ (цитотрофобласт)	0	0,32	0,001
фибриноидный некроз	0	0,50	5×10 <sup>-6</sup>
пролиферация ЦТБ	0	0,32	0,001
очаговые петрификаты	0	0,32	0,001
аномалии развития сосудов	0	0,56	5×10 <sup>-6</sup>
виллузит ТВ	0	0,32	0,001
ПОНРП	0	0,12	0,041
вакуолизация цитоплазмы клеток ЦТБ	0	0,16	0,021
<i>Плацента, парацентр</i>			
фибриноидный некроз ЦТБ	0	0,76	3×10 <sup>-9</sup>
очаговая инфильтрация лимфоцитов	0	0,16	0,021
аномалии развития сосудов	0	0,24	0,006
продуктивный виллузит	0	0,16	0,021
псевдоинфаркты	0,14	0,60	0,011
петрификаты	0	0,48	4×10 <sup>-5</sup>
петрификаты мелкоочаговые	0	0,12	0,041
<i>Пуповина</i>			
неравномерная толщина стенок артерий	0,14	0,44	0,057
отек стенки вены	0	0,28	0,003
аномалии развития сосудов	0	0,16	0,021
истинный узел пуповины	0	0,12	0,041
<i>Аномалии плаценты</i>			
прикрепление пуповины, центр	0	0,52	2×10 <sup>-5</sup>
гипоплазия плаценты 1-й степени	0	0,16	0,021
мальформация плодовых сосудов	0	0,20	0,010

анемия встречалась одинаково часто как в группе Fe↑ (35%), так и в группе Fe↓ (42%, p=0,16). Иначе говоря, накопление железа в тканях плаценты не является зеркальным отражением содержания гемоглобина в крови.

У пациенток с более высоким содержанием железа в плаценте не было установлено таких проявлений ДСТ, как истончение носовой перегородки, гиперэластичность кожи, аллергия, трема (широкие межзубные промежутки), синусовая тахикардия, нефроптоз. Также ни у одной из пациенток группы Fe↑ не было привычного невынашивания в анамнезе (табл. 2). В то же время, в группе Fe↑ достоверно чаще встречались такие признаки ДСТ, как девиация мизинцев (в 2,9 раз чаще, p=0,053), геморрой (в 14 раз чаще, p=0,02) и миопия (в 4,8 раза чаще, p=0,034).

Повышенное содержание железа в тканях плаценты пациенток с НДСТ было достоверно ассоциировано с меньшим количеством патологических изменений в плаценте (табл. 3, рис. 2): отсутствием фибриноидного некроза (p=5×10<sup>-6</sup>), очаговых петрификатов (p=0,001), очаговой ин-



**Рис. 2. Особенности гистологического строения плаценты у женщин с НДСТ в зависимости от тканевого содержания железа**

фильтрации лимфоцитов (p=0,021), аномалий сосудов (p=0,001) и отслойки плаценты (p=0,041). В группе Fe↑ не было отмечено повышенной кровопотери в родах (p=0,011) и ни одной из пациенток этой группы не было назначено кесарево сечение (p=0,041).

### Влияние содержания меди в тканях плаценты на течение беременности у женщин с НДСТ

Дефицит меди (диагнозы по МКБ-10 E61.0 «Недостаточность меди», E83.0 «Нарушение обмена меди») приводит к развитию анемии, нарушениям распределения пигмента кожи (витилиго, пигментные пятна беременных), нарушению формирования сердечно-сосудистой системы и скелета у плода. Трехмерная сеть ретикулярных волокон соединительной ткани мышц, стенок крупных кровеносных сосудов, органов кроветворения (костный мозг, селезенка) состоит, в основном, из нитей коллагена 3-го типа. В эксперименте медь-дефицитная диета нарушает структуру сети ретикулярных волокон из-за снижения активности медь-зависимой лизилоксидазы [17]. Медь, являясь кофактором фермента лизилоксидазы, имеет принципиальное значение для формирования внутри- и межмолекулярных поперечных связей ретикулярной сети коллагена [18].

Заметим, что ионы меди также необходимы для поддержания активности таких ферментов, как цитохром С-оксидаза (клеточное дыхание), супероксиддисмутаза (антиоксидантная защита), металлоредуктаза STEAR (восстановление прооксидантного трехвалентного железа) и белок гелестин (взаимопревращения двух- и трехвалентного железа). В эксперименте дефицит меди непосредственно приводил к железодефицитной анемии вследствие нарушения абсорбции железа [19].

Проведенное в настоящем исследовании сравнение групп беременных с более высоким и более низким уровнем содержания меди в плаценте (Cu↑ (n=11) и Cu↓ (n=36) соответственно) указало на ряд существенных различий в микроэлементном балансе, гистологическом состоянии плаценты и течении беременности (табл. 4–8). Препарат Тотема получали 7 пациенток (64%) в группе Cu↑, 12 пациенток в группе Cu↓ (33%, p=0,065).

Таблица 4

Содержание микроэлементов (мкг/кг) в плаценте у пациенток с повышенным содержанием меди в тканях плаценты

Микроэлемент, мкг/кг	Группа Cu↑		Группа Cu↓		p
	M	m	M	m	
Na	4758	2376	2369	1382	0,0284
K	317	42	193	42	0,0001
Ca	567	28	504	162	0,0370
Cu	9,24	0,75	1,72	0,80	1,1×10 <sup>-8</sup>
Zn	12,56	3,78	4,40	1,41	0,0014

Таблица 5

Акушерско-гинекологический анамнез в группе пациенток с более высокими уровнями меди в тканях плаценты. Приведены достоверные отличия в частоте встречаемости данных состояний

Показатель, %	Группа Cu↑	Группа Cu↓	p
Эндометриоз	0	0,19	0,0110
Хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ)	0	0,35	0,0006
Спаечный процесс малого таза	0	0,12	0,0415
Дисменорея	0	0,23	0,0056
Опсоменорея	0	0,19	0,0110
Гиперполименорея	0	0,27	0,0027
Привычное невынашивание	0	0,12	0,0415
Кесарево сечение	0	0,15	0,0215

Таблица 6

Особенности течения беременности в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания меди в тканях плаценты

Показатель, %	Группа Cu↑	Группа Cu↓	p
Отслойка плодного яйца, I триместр	0	0,12	0,0415
Плацентарная недостаточность, III триместр	0	0,38	0,0003
Оценка по шкале АПГАР, 1-5-я минута	9,0	8,6	0,0012
Желтуха новорожденного	0	0,23	0,0056
Гипоплазия плаценты, 1-я степень	0	0,15	0,0215
Гиперплазия плаценты, 1-я степень	0	0,54	6,6×10 <sup>-6</sup>
Масса плаценты, г	473±98	647±130	0,0024

Повышенное содержание меди в плаценте было ассоциировано с существенным улучшением многих показателей состояния соединительной ткани плаценты и пуповины (табл. 7). У пациенток группы Cu↑ полностью отсутствовали такие аномалии структуры плаценты, как аномалии сосудов (p=0,0056), фибриноидный некроз (p=0,0013) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (p=0,042).

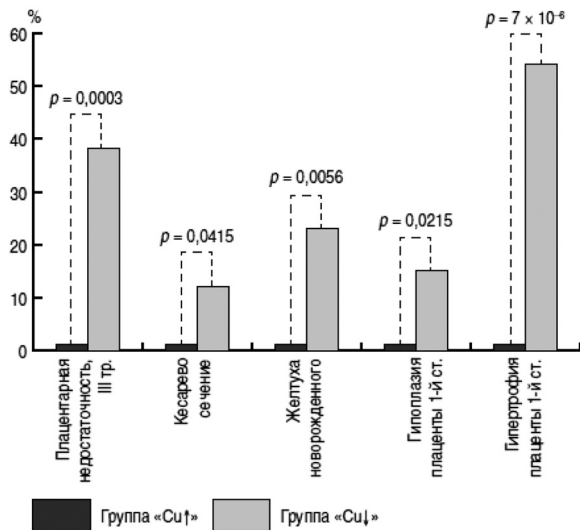


Рис. 4. Особенности течения беременности в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания меди в тканях плаценты (Cu↑)

Как и в случае железа, повышенное содержание меди в плаценте коррелировало с накоплением других микроэлементов, важных для поддержания структуры соединительной ткани и роста тканей плода – калия, кальция и цинка (табл. 4).

При более высоком содержании меди в плаценте в акушерско-гинекологическом анамнезе беременных не было отмечено таких патологий, как эндометриоз (p=0,01), хронические воспалительные заболевания органов малого таза (p=0,0006), дисменорея (p=0,0056), привычное невынашивание (p=0,042) и др. (табл. 5). Важно отметить, что ни у одной из пациенток в группе Cu↑ не было установлено варикозного расширения вен нижних конечностей, в то время как в группе Cu↓ данный диагноз был установлен у 27% пациенток (p=0,003).

Содержание меди в плаценте является одним из биомаркеров гомеостаза меди в организме женщины. Ионы меди необходимы для осуществления биологических эффектов таких важных репродуктивных гормонов, как гонадолиберин (ГТВГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ) [20, 21]. Поэтому нормальная обеспеченность медью в период становления репродуктивной функции женщины способствует физиологическому формированию яичников, регулярной овуляции и профилактике дисменореи.

Повышенное содержание меди в тканях плаценты было ассоциировано с благоприятным течением и исходом беременности (табл. 6, рис. 4). В группе Cu↑ у пациенток не отмечалось отслойки плодного яйца (p=0,042). Ни у одной из пациенток в группе Cu↑ не было плацентарной недостаточности (ПН), в то время как в группе Cu↓ ПН установлена в 38% случаев (p=0,0003). В подгруппе Cu↑ все пациентки родоразрешались через естественные родовые пути (p=0,042), все дети были без асфиксии (оценка по шкале Апгар не ниже 9 баллов, p=0,0012). Желтуха новорожденных встречалась только в группе Cu↓ (p=0,0056). Значения массы плаценты в группе Cu↑ находились в достаточно узком интервале (473±98 г), без гипоплазии (по сравнению с группой Cu↓, p=0,022) и без гиперплазии плаценты (сравнение с Cu↓, p=6,6×10<sup>-6</sup>), в группе Cu↓ гипоплазия плаценты 1-й степени была отмечена в 15% случаев, а гиперплазия 1-й степени – у 54% пациенток.



Таблица 7

**Особенности гистологии плаценты и пуповины в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания меди в тканях плаценты. Приведены достоверные отличия в частоте встречаемости данных состояний**

Показатель, %	Группа Cu↑	Группа Cu↓	P
<i>Плацента, центр</i>			
фибриноидный некроз	0	0,31	0,0013
аномалии сосудов	0	0,54	6×10 <sup>-6</sup>
ПОНРП	0	0,12	0,0415
незрелые промежуточные ветви (ПВ), терминальные ворсины (ТВ), отек стромы	0	0,15	0,0215
<i>Плацента, парацентр</i>			
истончение ЦТБ	0	0,31	0,0013
фибриноидный некроз	0	0,73	6×10 <sup>-9</sup>
очаговая лимфоцитарная инфильтрация	0	0,15	0,0215
некроз СВ и ПВ	0	0,23	0,0056
аномалии сосудов	0	0,23	0,0056
субамниальный интервиллезный стаз	0	0,31	0,0013
многоядерные симпласты	0	0,23	0,0056
ПОНРП	0	0,19	0,0110
петрификаты	0	0,46	5×10 <sup>-5</sup>
толщина структур коллагена 3-го типа + артерий, мкм	5,37±0,51	4,82±0,59	0,0487
толщина структур коллагена 3-го типа + вен ствол. ворсин, мкм	4,25±0,21	3,65±0,41	0,0058
диссоциированный вариант развития ворсин	0	0,31	0,0013
пуповина			
отек стенки вены	0	0,27	0,0027
краевое прикрепление пуповины	0	0,12	0,0415
аномалии сосудов	0	0,19	0,0110

В соответствии с описанными выше молекулярными ролями меди в поддержании структуры соединительной ткани (в частности, стабилизация сшивок сети коллагена за счет активации фермента лизилоксидазы) среди пациенток группы Cu↑ была отмечена достоверно более высокая толщина структур коллагена 3-го типа артерий (Cu↑ – 5,37±0,51 мкм, Cu↓ – 4,82±0,59 мкм, p=0,049) и вен стволых ворсин плаценты (Cu↑ – 4,25±0,21 мкм, Cu↓ – 3,65±0,41 мкм, p=0,0058).

Следует отметить, что среди пациенток группы Cu↑ не наблюдалось диссоциированного развития ворсинчатого хориона (p=0,0013), краевого прикрепления пуповины (p=0,042), аномалий сосудов пуповины (p=0,01). В то же время в группе Cu↓ данные изменения наблюдались с достаточно заметными частотами – от 0,12 до 0,31 (табл. 7).

**Влияние содержания марганца в плаценте на течение беременности у женщин с НДСТ**

При недостаточном потреблении марганца и нарушении гомеостаза этого элемента возникает его дефицит (диагноз

E61.3 по МКБ-10), способствующий нарушениям структуры соединительной ткани. К клиническим симптомам марганцевого дефицита относятся повышенная хрупкость костей, нарушения образования хрящевой ткани, аномалии развития скелета, задержка роста волос и ногтей, дерматиты, инсулинорезистентность, жировой гепатоз [23].

Эффекты марганца на соединительную ткань обусловлены его необходимостью для синтеза гелеобразной среды – важнейшего компонента соединительной ткани. Гелеобразная среда образована протеогликанами – чрезвычайно растянутыми полипептидными цепями с многочисленными полисахаридными цепями глюкозаминогликанов, присоединенных посредством ковалентных связей.

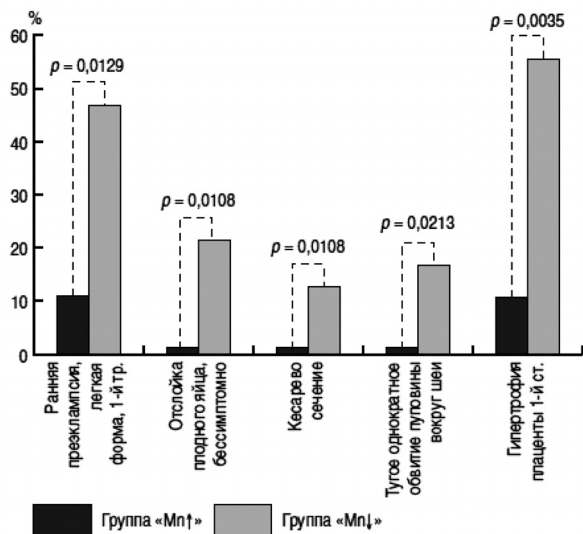
Марганец-зависимые галактозилксилозилглюкуронозилтрансферазы играют важную роль в биосинтезе таких гликозаминогликанов, как хондроитин сульфат, дерматан сульфат, гепарин сульфат и гепарин. Марганец-зависимые β-галактозилтрансферазы участвуют в биохимических модификациях глюкозаминогликанов, и активность этих ферментов оказывает значительное влияние на структуру внеклеточной матрицы соединительной ткани. Например, дефицит ксилозил-бета-1,4-галактозилтрансферазы 7 (ген B4GALT7) связан с одной из форм синдрома Элерса–Данло (склонность к вывихам, хрупкая или гиперэластичная кожа, хрупкие кровяные сосуды и т.д.) [24]. Активность всех этих ферментов резко падает при дефиците марганца, образующего активные центры этих.

Марганец также является принципиально важным синергистом железа, так как необходим для поддержания активности железосодержащих ферментов: серин-треонин фосфатазы (внутриклеточная передача сигнала), гуанилатциклаз (передача сигнала от окиси азота, NO), ионтранспортеров (контроль распределения Fe в организме) и митохондриальной пептидазы (импорт белков гомеостаза Fe в митохондрии).

Mn-зависимые ферменты серин-треонин фосфатазы (S/T-фосфатазы, гены PPP1CA, PPP2CA, PPP2CB, PPP4C, PPP5C, PPP6C и т.д.) гидролизуют фосфорилированные аминокислоты серин и треонин в составе белков. Так как фосфорилирование и дефосфорилирование аминокислотных остатков повсеместно используется в клетке как способ передачи сигнала, фосфатазы модулируют передачу самых различных сигналов, имеющих принципиальное значение для выживания клетки. Например, активность S/T-фосфатазы 1 необходима для деления клетки, метаболизма гликогена, мышечного сокращения и синтеза белка. Так как и марганец, и железо необходимы для активности S/T-фосфатаз, то дефицит этих элементов будет приводить к замедлению роста клеток, в том числе эритроцитов.

Mn-зависимая митохондриальная пептидаза (ген MIPER) регулирует импорт различных белков в митохондрии, в том числе белков гомеостаза железа, таких, как феррохелатаза и др. Функцией этой пептидазы является протеолиз N-концевых пептидов импортируемых белков, что приводит к приобретению этими белками биологической активности (так называемое созревание полипептидов). Этот фермент является регулятором уровней железа: фермент стимулирует захват железа митохондриями, вызывая созревание транспортных белков железа. Избыточное падение активности фермента приводит к потере митохондриями запасов железа [25]. Активность фермента стимулируется ионами марганца, магния и кальция

Повышенное содержание марганца в тканях плаценты (группа Mn↑, n=18) было ассоциировано с достоверным (по сравнению с группой Mn↓, n=29) повышением содержания в плаценте железа (p=0,05), калия (p=0,03), йода (p=0,0144) и сниженным накоплением токсических элементов висмута (p=0,02) и урана (p=0,0002, табл. 8).



**Рис. 8. Особенности течения беременности в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания марганца в тканях плаценты**

Анализ анамнестических данных группы Mn↑ указал на ряд интересных особенностей состояния здоровья пациенток данной группы, важных для понимания природы повышенного содержания марганца в плаценте. Пациентки данной группы отличались более низким ростом (в среднем, на 3 см ниже,  $p=0,05$ ), повышенной заболеваемостью дисменореей ( $p=0,01$ ), более поздним возрастом наступления менархе (на 1,1 год позже,  $p=0,02$ ). В то же время, в группе Mn↑ не встречались пациентки с эндометриозом ( $p=0,011$ ), привычным невынашиванием в анамнезе ( $p=0,04$ ) или с астеническим синдромом ( $p=9 \times 10^{-7}$ ) или с дискинезией желчевыводящих путей по гипотоническому типу ( $p=0,0053$ ). Препарат Тотема получали 12 пациенток (67%) в группе Mn↑, 6 – в группе Mn↓ (21%,  $p=0,014$ ).

Важно отметить, что комплекс таких отклонений развития соединительной ткани, как арахнодактилия, сколиотическая осанка, готическое нёбо, дискинезия желчевыводящих путей представляет собой типичную картину пациента, испытывающего дефицит марганца с периода внутриутробного развития [26]. Соответственно у пациенток с повышенными уровнями марганца в плаценте этой симптоматики не наблюдалось (табл. 9).

Содержание марганца в плаценте является одним из биомаркеров, отражающим состояние марганцевого гомеостаза женщины и, соответственно, соединительной ткани. Действительно, в группе Mn↓ с пониженным содержанием марганца в плаценте отмечены достоверно более высокая частота встречаемости таких типичных признаков дефицита марганца, как нарушения формирования конечностей (арахнодактилия), позвоночника (сколиотическая осанка), костей

Таблица 8

**Содержание микроэлементов в плаценте (мкг/кг) у пациенток с НДСТ в зависимости от уровня марганца**

Микро-элемент	Группа Mn↑		Группа Mn↓		p
	M	m	M	m	
Na	3738	1786	2456	1753	0,0436
K	246	48	205	67	0,0322
Mn	373	158	124	54	0,0006
Fe	137	76	89	41	0,0532
I	1,02	0,17	0,80	0,36	0,0144
Bi	0	0	0,01	0,02	0,0212
U	0,50	0,70	2,10	1,61	0,0002
Na, волосы	342	80	514	355	0,0270

Таблица 9

**Акушерско-гинекологический и соматический анамнез в группе пациенток с НДСТ в зависимости от уровня марганца в тканях плаценты. Приведены достоверные отличия в частоте встречаемости состояний**

Показатель, %	Группа Mn↑	Группа Mn↓	p
Средний рост, см	164±4	167±4	0,0503
Эндометриоз	0	0,22	0,0108
Дисменорея	0,56	0,04	0,0098
Привычное невынашивание	0	0,13	0,0414
Арахнодактилия	0	0,30	0,0025
Сколиотическая осанка	0,11	0,52	0,0069
Готическое нёбо	0	0,30	0,0025
Астенический синдром	0	0,65	$9 ? 10^{-7}$
Дискинезия желчевыводящих путей			
по гипотоническому типу	0	0,26	0,0053
Гастроэзофагальный рефлюкс	0	0,13	0,0414

череп (готическое нёбо) (табл. 9). Иначе говоря, можно предположить, что повышенное накопление марганца в плаценте у пациенток в группе Mn↑ является следствием нормального функционирования марганцевого гомеостаза у пациенток этой подгруппы. В то же время, пациентки в группе Mn↓ характеризуются более Mn-дефицитной конституцией.

Повышенное содержание марганца в тканях плаценты было ассоциировано с комплексом положительных аспектов течения беременности (табл. 10) и гистологии плаценты (рис. 8). В группе Mn↑ не было установлено ни одного случая отслойки плодного яйца ( $p=0,011$ ); достоверно реже встречалась рвота беременных легкой степени ( $p=0,012$ ). Все

**Особенности течения беременности в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания марганца в тканях плаценты**

Таблица 10

Показатель, %	Группа Mn↑	Группа Mn↓	p
Рвота беременных, легкой степени	0,11	0,48	0,0129
Отслойка плодного яйца, бессимптомная	0	0,22	0,0108
Балл по шкале АПГАР, 1-5-я минута	9,0±0	8,6±0,5	0,0011
Гиперплазия плаценты, 1-я степень	0,11	0,57	0,0035

**Особенности строения плаценты и пуповины в группе пациенток с НДСТ в зависимости от содержания марганца в тканях плаценты**

Показатель, %	Группа Mn↑	Группа Mn↓	p
Аномалии сосудов пуповины	0	0,22	0,0108
Аномалии сосудов плаценты	0	0,61	3 ? 10 <sup>-6</sup>
ПОНРП	0	0,13	0,0414
Фибриноидный некроз плаценты	0	0,13	0,0414
Толщина структур коллагена 4-го типа + артерий стволых ворсин, мкм	6,92±0,29	5,95±1,45	0,0091

женщины были родоразрешены через естественные родовые пути. Дети, рожденные от этих матерей, имели удовлетворительное состояние при рождении (балл по Апгар не менее 9 (p=0,001)). Достоверно реже в группе Mn↑ отмечалась гиперплазия плаценты 1-й степени (p=0,004).

Повышение содержания марганца в тканях плаценты было ассоциировано с меньшим количеством патологических изменений в плаценте (табл. 11). У пациенток в группе Mn↑ не было отмечено ни одного случая аномалий сосудов пуповины (p=0,011), аномалий сосудов плаценты (p=3×10<sup>-6</sup>), ПОНРП (p=0,041), фибриноидного некроза (p=0,041). При анализе иммуногистохимического (ИГХ) исследования плаценты в подгруппе Mn↑ наблюдалась более высокая толщина структур коллагена 4-го типа в артериях стволых ворсин (Mn↑ – 6,92±0,29 мкм, Mn↓ – 5,95±1,45 мкм, p=0,009).

### ВЫВОДЫ

В настоящей работе представлены результаты анализа взаимосвязей клинических и лабораторных данных по течению беременности, гистологического и ИГХ-исследований плаценты и пуповины, содержанию 48 микроэлементов в образцах плаценты. В исследование вошли пациентки с установленным НДСТ, многие из которых (40%) имели легкую степень железодефицитной анемии к III триместру. Пациенткам с анемией был назначен препарат Тотема.

Для каждой обследованной беременной (n=47), успешно разрешившейся рождением живого новорожденного, был собран массив из 584 показателей состояния здоровья и течения беременности. Применение современных методов интеллектуального анализа данных позволило установить важные взаимосвязи между уровнями железа, меди и марганца в тканях плаценты/пуповины, гистологическими характеристиками плаценты/пуповины и различными показателями течения и исхода беременности. Эти три элемента оказывают синергидное воздействие на эффективную компенсацию железодефицитной анемии, что весьма важно для выживания эритроцитов, фибробластов, синтезирующих компоненты соединительной ткани. Состояние соединительной ткани плаценты в свою очередь неразрывно связано с макроморфологией плаценты [13].

По результатам настоящего исследования повышенное содержание железа в тканях плаценты пациенток группы Fe↑ было достоверно ассоциировано с отсутствием фибриноидного некроза плаценты (p=5×10<sup>-6</sup>), аномалий сосудов плаценты (p=0,001) и ПОНРП (p=0,041).

Повышенное содержание меди в тканях плаценты также было ассоциировано с рядом особенностей течения беременности и структуры плаценты. В группе Cu↑ у пациенток не отмечалось отслойки плодного яйца (p=0,042). Ни у одной из пациенток в группе Cu↑ не было ПН, в то время как в группе со сниженным содержанием меди в плаценте ПН установлена в 38% случаев (p=0,0003). В группе Cu↑ все пациентки родоразрешены через естественные родовые пути

(p=0,042), все дети были без асфиксии (оценка по шкале Апгар не ниже 9 баллов (p=0,0012)). Желтуха новорожденных встречалась только в группе Cu↓ (p=0,0056). Значения массы плаценты в группе Cu↑ находились в достаточно узком интервале (473±98 г), без гипоплазии (p=0,022, при сравнении с группой Cu↓) и без гиперплазии плаценты (p=6,6×10<sup>-6</sup>).

Более высокое содержание марганца в тканях плаценты было ассоциировано с комплексом положительных аспектов течения беременности и особенностей строения последа. В группе Mn↑ не было установлено ни одного случая отслойки плодного яйца (p=0,011); достоверно реже встречалась рвота беременных легкой степени (p=0,012). Все женщины были родоразрешены через естественные родовые пути. Дети, рожденные от этих матерей, имели удовлетворительное состояние при рождении (балл по Апгар не менее 9 (p=0,001)). Более высокое содержание марганца в тканях плаценты было ассоциировано с меньшим количеством патологических изменений в плаценте. У пациенток в группе Mn↑ не было отмечено ни одного случая аномалий сосудов пуповины (p=0,011), аномалий сосудов плаценты (p=3×10<sup>-6</sup>), ПОНРП (p=0,041), фибриноидного некроза (p=0,041). При анализе иммуногистохимического исследования плаценты в группе Mn↑ наблюдалась более высокая толщина структур коллагена 4-го типа в артериях стволых ворсин (Mn↑ – 6,92±0,29 мкм, Mn↓ – 5,95±1,45 мкм, p=0,009).

Железодефицитная анемия, как правило, ассоциирована не только с дефицитом железа, но и с дефицитами меди, марганца и других микроэлементов [8]. Для формирования нормальной плаценты необходимо обеспечить адекватное содержание этих микроэлементов в организме беременной. Поэтому предпочтение надо отдавать мультиэлементным препаратам, таким, как Тотема, особенно у пациенток с анемией и с НДСТ. Медь и марганец в составе Тотема улучшают всасывание железа в кишечнике и утилизацию железа в тканях, в том числе в плаценте. Кроме того, медь и марганец в составе супероксиддисмутаза и церулоплазмينا обеспечивают адекватную антиоксидантную защиту. Тотема быстро поднимает гемоглобин и хорошо переносится, что позволяет оптимизировать проведение предгравидарной подготовки, профилактировать осложнения беременности с ранних сроков, а также уменьшить частоту осложнений во время родов и послеродового периода.

Отметим, что настоящее исследование является, по всей видимости, первым исследованием в мировой практике, в котором был изучен микроэлементный состав тканей плаценты, а также проведен комплексный анализ взаимосвязей уровней этих микроэлементов с гистологическими параметрами плаценты и исходами беременности. В соответствии с полученными результатами, очевидно, что более высокое содержание железа, марганца и меди в тканях последа ассоциировано с положительной клинической картиной течения беременности и гистологическим состоянием плаценты.

**Pregnancy and labour in women with connective tissue dysplasia and iron-deficiency anaemia**

**N.V. Kerimkulova, N.V. Nikiforova, I.Yu. Torshin, I.V. Gogoleva, A.Yu. Volkov, O.A. Gromova**

The objective. To establish an interrelation between provision of the placenta with iron, copper and manganese and the histological structure of the placenta, and also to find a possible impact of trace element deficiency on the course of pregnancy and labour in patients with UCTD.

Patients and methods. The study was performed according to a one-group longitudinal design. The basic sample included pregnant women with UCTD (n = 47), mean age 29 ± 6 years. Methods: US, Doppler imaging, cardiotocography, ECG, echocardiography; detection of magnesium in blood serum, colorimetric determination of magnesium in red blood cells (colour reaction with titan yellow), examination of serum free oxyproline levels, determination of the levels of trace elements in placental tissue by the mass spectrometric method. The work uses a modern method of data mining based on mathematical conceptions of metric condensations and metric maps to analyze the complex data collected in the course of examination.

Results. Interrelations between the state of pregnant women with CTD and anaemia and the levels of iron, copper and manganese in placental tissue have been established. The highest values of iron, copper and manganese in the placenta, corresponding to the upper quantiles of the contents of these trace elements, were significantly associated with a less number of complications of pregnancy, labour and pathological changes in the placenta. In particular, women of these groups were not diagnosed with such specific placental conditions as fibrinoid necrosis (p=0.00005), anomalies of placental and umbilical vessels (p=0.001), premature detachment of a normally situated placenta (PDNSP, p=0.04), hyperplasia and hypoplasia of the placenta (p<0.05). During labour, no indications to caesarean section in this group of patients appeared (p<0.041); the health of infants at birth was satisfactory (Apgar scores not less than 9, p<0.001). Intake of the drug Tot'hema resulted in a significant increase of the levels of iron, copper and manganese in placental tissue.

Conclusion. As has been found, higher levels of iron, manganese and copper in the afterbirth tissues was associated with a positive clinical picture of pregnancy and a histological state of the placenta. Intake of iron medications containing copper and manganese, such as Tot'hema, is more preferable for treatment of iron deficiency anaemia in pregnant women with CTD as these elements act synergistically.

**Key words:** pregnancy, iron, iron deficiency anaemia, magnesium, manganese, copper, UCTD, afterbirth, labour.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Нецаева ГИ, Яковлев ВМ, Громова ОА, Торшин ИЮ. Дисплазии соединительной ткани у детей и подростков. Инновационные стационарные берегающие технологии диагностики и лечения в педиатрии. — М.: Союз педиатров России, 2009.
2. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновенией молекулярной фармакологии. М.: А-гриф, 2012.
3. Демура Т.А., Коган Е.А., Донников А.Е., Кан Н.Е., Кесова М.И., Мартынов А.И. и др. Клинико-морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика миомеритрии при несостоятельности рубца матки после кесарева сечения у женщин с признаками недифференцированной формы дисплазии соединительной ткани. — Архив патологии. — 2012;3:51–4.
4. Липман А.Д., Ищенко А.И., Козина О.В. Течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. — М.: АГ-инфо. 2008;35–8.
5. Козина О.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани и беременность. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2009.
6. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. — РМЖ, 2008; 16 (4):228.
7. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В., Владимирович И.С., Торшин И.Ю., Громова О.А. Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов. Комплексное обследование беременных с дисплазией соединительной ткани с использованием методов интеллектуального анализа данных. Земский Врач. 2013;2 (19):34–8.
8. Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Громова О.А., Серов В.Н., Никифорова Н.В. Систематический анализ молекулярно-физиологических эффектов синергидного воздействия железа, марганца и меди на соединительную ткань. Гинекология. — 2012;6:51–60.
9. Журавлев Ю.И. Избранные научные труды. — М.: Магистр, 1998.
10. Журавлев Ю.И., Назаренко Г.И., Рязанов В.В., Клейменова Е.Б. Новый метод анализа риска развития ишемической болезни сердца на основании геномных и компьютерных технологий. Кардиология. — 2011;51 (2):19–25.
11. Журавлев Ю.И., Рудаков К.В., Торшин И.Ю. Алгебраические критерии локальной разрешимости и регулярности как инструмент исследования морфологии аминокислотных последовательностей. Труды МФТИ. — 2011;3 (4):67–76.
12. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В. и др. Недостаточность магния — достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. Фарматека. — 2013;6 (259):116–29.
13. Должиков А.А., Нагорный А.В., Заболотная С.В. Морфология последа человека. Белгород: БелГУ, 2005.
14. O'Dell B.L. Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1981;294 (1071):91–104.
15. Yeowell H.N., Walker L.C. Ehlers-Danlos syndrome type VI results from a nonsense mutation and a splice site-mediated exon-skipping mutation in the lysyl hydroxylase gene. Proc Assoc Am Physicians. 1997;109(4):383–96.
16. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. Атомовиты. — М.: Гелиос АРВ, 2002.
17. Kaitila II, Peltonen L, Kuivaniemi H, Palotie A, Elo J, Kivirikko KI. A skeletal and connective tissue disorder associated with lysyl oxidase deficiency and abnormal copper metabolism. Prog Clin Biol Res. — 1982;104:307–15.
18. Smoliar VI, Biniashvskii EV. Effect of copper deficiency on growth and bone tissue formation. Vopr Pitan. — 1988;(6):28–32.
19. Reeves PG, DeMars LC. Copper deficiency reduces iron absorption and biological half-life in male rats. J Nutr. 2004;134(8):1953–7.
20. Лисицына Е.Ю., Калачева А.Г., Гоголева И.В., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Волков А.Ю. и др. Эффективность и безопасность витаминно-минерального препарата «Цикловита» в терапии синдрома предменструального напряжения. Гинекология. — 2012;2:21–7.
21. Громова О.А., Торшин И.Ю., Уварова Е.В. Циклическая катонная терапия для стимуляции менархе. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008;11:43.
22. Strause LG, Hegenauer J, Saltman P, Cone R, Resnick D. Effects of long-term dietary manganese and copper deficiency on rat skeleton. J Nutr. 1986;116(1): 135–41.
23. Okajima T, Fukumoto S, Furukawa K, Urano T. Molecular basis for the progeroid variant of Ehlers-Danlos syndrome. Identification and characterization of two mutations in galactosyltransferase i gene. J Biol Chem. 1999;274(41):28841–4.
24. Branda SS, Yang ZY, Chew A, Isaya G. Mitochondrial intermediate peptidase and the yeast frataxin homolog together maintain mitochondrial iron homeostasis in Saccharomyces cerevisiae. Hum Mol Genet. 1999;8(6):1099–1110.
25. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. — М., ГэотарМед, 2008.