

УДК [618.13/.15-007.4 +616.62-222/.223]-08:618.173-018.2-007.17  
DOI 10.11603/24116-4944.2016.2.6876

©М. О. Щербина, Алайя Ламіа

Харківський національний медичний університет

## МАРКЕРИ РОЗПАДУ КОЛАГЕНУ В РОЗВИТКУ ПРОЛАПСУ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

МАРКЕРИ РОЗПАДУ КОЛАГЕНУ В РОЗВИТКУ ПРОЛАПСУ ГЕНІТАЛІЙ У ЖІНОК В ПЕРИМЕНОПАУЗІ. Одним із поширених захворювань у жінок перименопаузального віку є пролапс геніталій, асоційований з дисплазією сполучної тканини. З метою вивчення патогенетичного значення маркерів розпаду колагену у розвитку пролапсу геніталій у жінок в перименопаузі обстежено 90 пацієнок з генітальним пролапсом та ознаками ДСТ і 30 жінок у перименопаузі без пролапсу геніталій і фенотипових ознак дисплазії сполучної тканини. У пацієнок з пролапсом геніталій в поєднанні з ДСТ відзначалися порушення колагенотворення, порушення в системі матриксних металопротеїназ, обміну глікозаміногліканів і мінерального обміну. Корекція обмінних процесів дозволить профілактизувати подальше прогресування захворювання.

МАРКЕРЫ РАСПАДА КОЛЛАГЕНА В РАЗВИТИИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ. Одним из самых распространенных заболеваний у женщин перименопаузального возраста является пролапс гениталий, ассоциированный с дисплазией соединительной ткани. С целью изучения патогенетического значения маркеров распада коллагена в развитии пролапса гениталий у женщин в перименопаузе обследовано 90 пациенток с генитальным пролапсом с признаками ДСТ и 30 женщин в перименопаузе без пролапса гениталий и фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани. У пациенток с пролапсом гениталий в сочетании с ДСТ отмечались нарушения колагенообразования, нарушения в системе матриксных металлопротеиназ, обмена гликозаминогликанов и минерального обмена. Коррекция обменных процессов позволит профилатизировать дальнейшее прогрессирование заболевания.

COLLAGEN DESINTEGRATION MARKERS IN DEVELOPMENT OF GENITAL PROLAPSE IN PERIMENOPAUSAL WOMEN. One of the most common diseases in perimenopausal women is genital prolapse, which associated with connective tissue dysplasia (CTD). In order to study the pathogenetic role of collagen desintegration markers in development of genital prolapse in women in perimenopause the study involved 90 patients with genital prolapse with CTD and 30 perimenopausal women without prolapse and phenotypic signs of connective tissue dysplasia. In patients with genital prolapse in conjunction with CTD were disturbed collagen formation, disturbances in the system of matrix metalloproteinases and glycosaminoglycans and mineral metabolism. Correction of metabolic processes will stop of the further progression of the disease.

**Ключові слова:** дисплазія сполучної тканини, пролапс геніталій, маркери розпаду колагену.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, пролапс гениталий, маркеры распада коллагена.

**Key words:** connective tissue dysplasia, genital prolapse, markers of collagen desintegration.

**ВСТУП.** Пролапс геніталій (ПГ) є медичною, соціально-економічною та психологічною проблемою, істотно знижує якість життя жінки. Частота пролапсу тазових органів серед гінекологічних хворих складає, за даними літератури, 19,9–49,6 % [1].

Перебуваючи у сфері інтересів багатьох медичних спеціальностей – гінекології, урології та проктології, медичної психології, частота поєднання пролапсу геніталій з нетриманням сечі може досягати 75,1 %, з патологією сечової системи – 74,1–80 %, з порушенням дефекації – 36,5 %, диспареунією – 53,3 % [1, 2].

Існують численні думки щодо етіології і патогенезу пролапсу тазових органів, які дозволяють віднести його до поліетіологічного захворювання.

Факторами ризику і несприятливим фоном для розвитку і перебігу пролапсу геніталій є хронічні екстрагенітальні захворювання, що супроводжуються порушенням обмінних процесів, мікроциркуляції [1, 4].

Дискусійними залишаються питання етіологічної ролі гіпоестрогенії в розвитку генітального пролапсу в період перименопаузи [3].

Відсутність травмуючих чинників під час пологів у 80 % випадків спонукає до поглибленого пошуку причин формування пролапсу геніталій [5].

Виявлена, за даними літератури, в 38,9 % випадків обтяжена спадковість при пролапсі геніталій вказує на наявність у даної категорії хворих недиференційованої генетично обумовленої патології сполучної тканини як патогенетичного фактора розвитку захворювання.

Великий інтерес в останні роки викликають дослідження по виявленню молекулярно-біологічної природи захворювань сполучної тканини, які пов'язані з вивченням формування колагену і еластину, компонентів екстрацелюлярного матриксу, а також численних ферментів, вітамінів, мікроелементів, які беруть участь в утворенні колагену і фібрилогенезі.

Метою дослідження є вивчення патогенетичного значення маркерів розпаду колагену у розвитку пролапсу геніталій у жінок в перименопаузі.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено 120 пацієнок у перименопаузі. Хворі були розподілені на 2 групи. У I групу увійшли 30 (25 %) жінок в перименопаузі без пролапсу геніталій і фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини, II групу склали 90 (75 %) жінок з генітальним пролапсом у поєднанні з дисплазією сполучної тканини.

При виявленні ознак дисплазії сполучної тканини (ДСТ) використовували критерії Т. Мілковської-Дмитрової [6].

Критерієм включення пацієнок у дослідження була наявність не менше 5 зовнішніх та/або вісцеральних маркерів недиференційованої дисплазії сполучної тканини, у 2 (2,4 %) пацієнок не виявлено зовнішніх ознак ДСТ. ДСТ легкого ступеня діагностували у 87 (78,3 %) хворих, ДСТ середнього ступеня – у 3 (2,7 %) хворих.

Рівень екскреції оксипроліну (показники розпаду колагену) визначали в сечі за методом А. А. Крель, П. Н. Фурцевої (1968). Визначення загальної концентрації глікозаміногліканів (ГАГ) у сечі проводили відповідно до методики Ф. С. Леонтьєвої (2007), а також фракційного складу ГАГ з визначенням 3 фракцій [8].

Активність матриксних металопротеїназ (ММП-2; 9) у сироватці крові визначали з використанням флуоресцентного субстрату MCA-Pro-Ley-Gly-Leu-DPA-Ala-Arg-NH2 (ICN Biomedicals inc., Calbiochem, США) [7].

Проведено визначення показників мінерального обміну, концентрації загального та іонізованого кальцію, магнію, цинку в сечі. Екскрецію кальцію із сечею (мг/добу) визначали колориметричним методом (тест-система «Філісіст»), вміст магнію (мг/л) – колориметричним методом (тест-система «Спайнлаб»), цинк – фотометричним методом (тест-система «Дас-Spectromed»).

Статистичну обробку даних проводили за стандартною програмою обробки медико-біологічної інформації з застосуванням критерію Стюдента.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.**

В обстежених групах пацієнтки 40–45 років склали 25,8 % (31 пацієнтка), 46–56 років – 74,2 % (89 пацієнток).

При вивченні даних про час настання менархе в обстежених хворих мала місце відносно висока питома вага пізнього менархе (14–15 років), що може свідчити про нестійкі гормональні взаємовідносини, а також для кожної четвертої пацієнтки зі структурними змінами тазового дна було характерно раннє менархе (11 років і раніше). Слід зазначити, що 25 % жінок I клінічної групи страждали від дисменореї. Гіперменструальний синдром мав місце у 56 (62,2 %) жінок з ПГ і зустрічався в 2 рази частіше, ніж у контрольній групі. У менопаузі на момент обстеження знаходилося 87 (72,5 %) пацієнок. З них 48 (45,9 %) з тривалістю менопаузи до 2-х років, 2 роки і більше – 39 (44,8 %) пацієнок. У 33 (27,5 %) обстежених менструальної цикл був збережений.

При вивченні можливого впливу паритету на виникнення і прогресування ПГ було встановлено наступне: з 120 жінок 109 мали пологи. Кількість пологів на одну пацієнтку була 1,8±0,6. При цьому єдині пологи були у 39 (43,3 %) пацієнок з ПГ, двоє пологів – у 29 (32,2 %), 3 і більше – у 13 (14,4 %), 9 (10,0 %) пацієнок з ПГ пологів не мали. В I клінічній групі у 19 (63,3 %) жінок було від одних до трьох пологів. На наявність в анамнезі штучного переривання

вагітності на ранніх термінах вказувало 96 (80 %) пацієнок. Необхідно відзначити, що невиношування вагітності, особливо в ранні терміни, частіше відзначалося у 14 (15,6 %) жінок II клінічної групи.

Аналізуючи особливості перебігу пологів, звертає увагу той факт, що травма пологових шляхів у жінок II клінічної групи як вірогідний фактор розвитку ПГ не перевищувала 20 %.

Серед гінекологічних захворювань відзначалися захворювання шийки матки, лейоміома матки, хронічні запальні захворювання придатків матки. Частота гінекологічної патології достовірно не відрізнялася по групах.

При вивченні частоти і характеру супутньої екстрагенітальної патології звертає увагу наявність захворювань, асоційованих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (варикозна хвороба – у 82 (91,1 %) пацієнок II клінічної групи; захворювання серцево-судинної системи – у 34 (37,7 %) пацієнок II клінічної групи, ендокринопатії і захворювання опорно-рухового апарату – у 54 (60 %) пацієнок з пролапсом геніталій). Супутня екстрагенітальна патологія може сприяти прогресуванню пролапсу геніталій, а також обтяженню характеру перебігу перименопаузи.

Обтяжена спадковість (пролапс геніталій у матері, сестри) була виявлена у 35 (38,9 %) пацієнок з пролапсом геніталій і у 1 (3,3 %) пацієнтки контрольної групи.

Діагноз пролапсу геніталій був встановлений на підставі міжнародної системи кількісної оцінки пролапсу тазових органів (POP-Q) (ICS, 1996 р.). Пролапс I стадії спостерігався у 68 (75,6 %) жінок, II стадії – у 22 (24,4 %).

З огляду на те, що оксипролін є продуктом деградації колагену і в процесі обміну сполучної тканини виводиться з організму, переважно нирками, нами проаналізовано рівень його екскреції з сечею, а також рівень загальних глікозаміногліканів (ГАГ) та їх фракційний склад у сечі у хворих з пролапсом геніталій (табл. 1).

У результаті проведених досліджень виявлено достовірне підвищення добової екскреції оксипроліну у 70 (77,8 %) хворих з пролапсом геніталій, в порівнянні з контролем (p<0,05), де цей показник виявлений у 4 (13,3 %) жінок.

Отримані дані свідчать про порушення процесів колагеноутворення у хворих з пролапсом геніталій.

З огляду на те, що обов'язковим компонентом міжклітинного матриксу є глікозаміноглікани (ГАГ), які відіграють важливу роль у формуванні та підтриманні форми клітин, створенні каркаса при формуванні тканин, нами проведено вивчення загальних ГАГ і їх фракційний склад. У 56 (62,2 %) хворих з пролапсом геніталій виявлено підвищення загальних ГАГ порівняно з I клінічною групою 3 (10 %) (p<0,05).

Таблиця 1. Рівень оксипроліну та глікозаміногліканів

Показник (мг/доб)	I клінічна група (n=30)	II клінічна група (n=90)
Оксипролін	13,1±4,4	76,4±4,3*
Загальні ГАГ	10,2±3,8	64,1±4,2*
ГАГ I	6,1±3,0	43,2±4,0*
ГАГ II	10,3±4,1	38,7±4,2*
ГАГ III	7,2±3,2	2,3±1,1*

Примітка. \* p<0,05 – достовірність відмінностей між показниками I та II клінічних груп.

Аналізуючи фракційний склад ГАГ, необхідно відзначити одночасні якісні зміни різних фракцій ГАГ: збільшується відносний вміст хондроїтин-6 і 4 сульфатів (ГАГ I і ГАГ II) і достовірно знижується рівень кератан-сульфатів (ГАГ III).

Виявлені зміни підтверджують факт наявних порушень з боку міжклітинної речовини сполучної тканини у хворих з пролапсом геніталій.

Таким чином, аналіз біохімічних маркерів обміну колагену дозволяє стверджувати, що найбільшу специфічність в оцінці порушень процесів колагеноутворення при пролапсі геніталій, асоційованому з недиференційованою дисплазією сполучної тканини, мають рівень екскреції оксипроліну та вміст ГАГ, що необхідно враховувати в лікуванні цієї категорії пацієнтів.

Провідними мікроелементами, які беруть участь у біосинтезі колагену, є магній, цинк і кальцій [9].

При аналізі змін мікроелементного складу (табл. 2) встановлено наступне: рівень магнію, який є одним із маркерів ДСТ і головним мінералом колагену, був достовірно нижче у хворих з пролапсом геніталій, на відміну від I клінічної групи ( $p < 0,05$ ).

При оцінюванні рівня загального кальцію виявлено зміни його рівня, в основному за рахунок тенденції до

зниження у 83 (92,2 %), у 7 (7,8 %) хворих виявлено його підвищення.

Рівень іонізованого кальцію як найбільш інформативного маркера мінерального обміну знижувався порівняно з I клінічною групою ( $p < 0,05$ ) на тлі досить високих показників рівня загального кальцію.

Встановлено також, що зниження рівня кальцію сприяє гальмуванню обміну цинку, тобто процес накопичення цинку залежить від показника вмісту кальцію. Подальше накопичення цинку, який бере участь в обміні колагену [10], стає можливим тільки при збільшенні надходження кальцію.

З нашої точки зору отримані дані про зміни в мікроелементному складі свідчать про порушення енергетичного обміну, і можуть бути використані при виборі патогенетичного лікування.

Дисбаланс між синтезом і розпадом колагену відбувається за участю ферментів. Особливе місце належить матриксним металопротеїназам (ММП) – протеолітичним ферментам, що відіграють важливу роль у процесах ремоделювання і репарації сполучної тканини, кофакторами яких є мікроелементи.

Нами вивчено рівень експресії ММП-2 та ММП-9 (желатиназ, що розщеплюють колаген IV, V типів) (табл. 3).

Таблиця 2. Показники мікроелементного статусу

Показник (мг/доб)	I клінічна група (n=30)	II клінічна група (n=90)
Ca загальний	2,25±1,6	2,60±0,03
Ca іонізований	1,4±0,03	0,4±0,05*
Магній	0,8±0,1	0,22±0,02*
Цинк	219,1±26,6	117,0±14,6

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками I та II клінічних груп.

Таблиця 3. Рівень експресії ММП-2 і ММП-9

Показник (нг/мл)	I клінічна група (n=30)	II клінічна група (n=90)
ММП-2	184,1±2,8	414,2±3,1*
ММП-9	100,0±6,1	215,11±17,3*

Примітка. \*  $p < 0,05$  – достовірність відмінностей між показниками I та II клінічних груп.

В результаті отриманих даних виявлено достовірне підвищення ММП-2 та ММП-9 в II клінічній групі ( $p < 0,05$ ), що підтверджує патогенетичну роль матриксних металопротеїназ у реорганізації сполучної тканини.

**ВИСНОВКИ.** Пролапс геніталій у жінок у перименопаузі є проявом синдрому дисплазії сполучної тканини. Тільки у 2 (2,4 %) пацієнток з пролапсом геніталій ми не виявили ознак ДСТ.

У пацієнток з пролапсом геніталій в поєднанні з ДСТ відзначається порушення колагеноутворення, порушення в системі матриксних металопротеїназ, обміну глікозаміногліканів і мінерального обміну.

Етіопатогенетичний підхід до лікування дозволить регулювати порушені обмінні процеси та профілактизувати подальше прогресування захворювання.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** З'ясування причин виявлених змін вимагає подальших досліджень у даному напрямку. Подальше вивчення стану та функціональних особливостей сполучної тканини дозволить не тільки виявити ступінь колагеноруїнування, але і дасть можливість проводити профілактику прогресування пролапсу геніталій, вибирати адекватні методи лікування, оцінювати ефективність проведеної терапії.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Смольнова Т. Ю. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов и патологии структур тазового комплекса у женщин при дисплазии соединительной ткани. Тактика ведения : автореф. дисс. д-ра мед. наук / Т. Ю. Смольнова. – М., 2009. – 57 с.
2. Stein T. A. Comparison of bony dimensions at the level of the pelvic floor in women with and without pelvic organ prolapse/ T. A. Stein, G. Kaur, A. Summers // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 3 (241). – P. 1–5.
3. Доброхотова Ю. Э. Менопаузальный синдром / Ю. Э. Доброхотова. – М. : РГМУ, 2005. – С. 2–24.
4. Адамян Л. В. Особенности микроциркуляции у больных пролапсом гениталий / Л. В. Адамян, Т. Ю. Смольнова, В. В. Сидоров // *Акушерство и гинекология.* – 2007. – № 1. – С. 39–44.
5. Dietz H. P. Which women are most affect by delivery – related changes in pelvic organ mobility?/ H. P. Dietz, A. B. Streensma // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003.– Vol. 111 (2). – P. 15–18.
6. Милковска – Дмитрова Т. Врожденна соединительно-тканна малостойкость у децата / Т. Милковска – Дмитрова. – София : Медицина и физкультура, 1987. – 189 с.
7. Метод определения активности матриксных металлопротеаз в сыворотке / О. Н. Потеряева, Г. С. Русских, А. С. Чернышева, П. В. Мокругиников // *Медицина и образование в Сибири : электронный научный журнал.* – 2010. – № 5. – Режим доступа : ([http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=449](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=449)).
8. Крючко Т. О. Стан маркерів ремоделювання кісткової тканини у дітей, хворих на ювенільний, ревматоїдний артрит, які проживають у регіонах із підвищеним умістом фтору в питній воді / Т. О. Крючко, Н. В. Ярошенко // *Здоровье ребенка.* – 2008. – № 1. – С. 39–41.
9. Биохимия : учебник / под ред. чл.-корр. РАН Е. С. Северина. – 5-е изд. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 768 с.
10. Комплексная оценка ортопедического статуса как необходимый компонент диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. А. Воротников, А. В. Ягода, Г. А. Санеева [и др.] // *Травматология и ортопедия России.* – 2007. – № 2 (44). – С. 43–47.

Отримано 03.06.16