

## Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей

Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»; Республиканский клинико-диагностический центр, Ижевск

### Connective tissue dysplasia-associated cardiac pathology in women and their newborns

R.R. Kildiyarova, D.F. Uglova

Izhevsk State Medical Academy; Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk

Дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных детей. Повышение концентрации в сыворотке крови свободного гидроксипролина и снижение коэффициента свободный/пептидсвязанный гидроксипролин, выявленное у женщин с врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани, и аналогичная тенденция изменений данных маркеров у их новорожденных детей с диагностированным врожденным дефектом межпредсердной перегородки свидетельствуют о замедлении метаболизма коллагена и снижении скорости биологического оборота этого белка, что служит неблагоприятным прогностическим признаком. Указанные биохимические маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для доклинической диагностики кардиальной патологии плода и новорожденного, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* новорожденные дети, беременные женщины, дисплазия соединительной ткани, пороки сердца, обмен коллагена, гидроксипролин.

Connective tissue dysplasia is the constitutional basis for cardiac pathology in women and their newborn infants. A higher serum free hydroxyproline concentration and a lower free to peptide-bound hydroxyproline ratio in women with congenital heart disease in the presence of connective tissue dysplasia and a similar trend of changes in these markers in their newborns diagnosed with congenital atrial septal defect indicate the slowed metabolism of collagen and its reduced biological recycling rate, which serves as a poor prognostic sign. The mentioned biochemical markers may be used as additional criteria for preclinical diagnosis of fetal and neonatal cardiac diseases, for assessment of their prognosis and for implementation of preventive measures.

*Key words:* neonatal infants, pregnant women, connective tissue dysplasia, heart diseases, collagen metabolism, hydroxyproline.

Соединительная ткань составляет строю всех органов и тканей [1–3]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий, в том числе врожденных пороков сердца. Прослеживается связь между кардиологической патологией у детей и таковой у их родителей, что требует новых подходов к диагностике и профилактике [4, 5]. По мере развития беременности тяжесть состояния женщин с пороками сердца ухудшается вследствие повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Это ведет к нарастанию гипоксического синдрома, представляющего опасность для матери и плода и являющегося основой плацентарной недостаточности. Важной задачей акушерства служит ранняя диагностика нарушений состояния плода. Такие клинические проявления плацентарной недо-

статочности, как задержка развития и хроническая гипоксия плода, достоверно выявляются лишь после 30 нед гестации, когда проводимое лечение уже не может существенно влиять на развитие плода. Поэтому имеет значение поиск доклинических маркеров нарушения гестационного гомеостаза.

**Цель исследования:** разработка доклинических методов диагностики кардиальной патологии у новорожденных детей у матерей, страдающих врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани, для оценки прогнозирования течения заболевания и проведения профилактических мероприятий.

#### Характеристика обследованных и методы исследования

Под наблюдением находились 50 беременных женщин с врожденными пороками сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки без признаков недостаточности кровообращения), имеющих фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани (1-я группа) и без таковых (2-я группа). Беременные наблюдались в течение гестационного периода, а именно: до 16 нед – 20 женщин 1-й группы и 12 женщин – 2-й группы, в 28–30 нед – 20 и 12 женщин соответственно и в 35–40 нед –

© Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:54-56

Адрес для корреспонденции: Кильдиярова Рита Рафгатовна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии

Углова Диляра Фирдавиевна – к.м.н., врач-гинеколог Республиканского клинико-диагностического центра  
426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

30 и 20 женщин соответственно. Группу сравнения составили 20 практически здоровых беременных.

Из детей, родившихся у матерей 1-й и 2-й групп, в специализированном по кардиологической патологии родильном доме №6 Ижевска 8 доношенных новорожденных составили группу наблюдения. Пять здоровых доношенных новорожденных такого же возраста были включены в группу сравнения. У женщин и новорожденных детей в сыворотке крови определяли содержание свободного, пептидосвязанного и белково-связанного гидроксипролина по методам, разработанным П.Н. Шараевым и соавт. [3].

Гидроксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером катаболизма [5]. Свободный гидроксипролин, освобождаясь при распаде коллагена, не включается в состав этого белка, он отражает интенсивность распада коллагена, а пептидосвязанный гидроксипролин – скорость биологического оборота и интенсивность фибриллогенеза. Белково-связанный гидроксипролин на 80–90% представлен комплектом С1q, который является частью классического пути активации комплемента [2–4].

## Результаты и обсуждение

В крови здоровых беременных отмечено повышение уровня пептидосвязанного гидроксипролина ( $1,47 \pm 0,09$  мг/л), содержание свободного и белково-связанного гидроксипролина оставалось без изменений. Величина отношения пептидосвязанного к свободному гидроксипролину у этих женщин составляла 0,78. Это указывает на преобладание процессов синтеза коллагена, что не противоречит данным литературы об активации анаболизма при беременности [4].

У беременных с врожденными пороками сердца (на фоне дисплазии соединительной ткани и без таковой) в сроке гестации до 16 нед в среднем концентрация свободного гидроксипролина не отличалась от показателей у здоровых беременных, при колебаниях от 1,73 до 2,05 мг/л. Содержание пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных 1-й и 2-й групп в среднем было умеренно увеличено, составляя 1,38–1,69 мг/л и также указывая на преобладание процессов синтеза коллагена. Достоверных изменений концентрации белково-связанного гидроксипролина у больных обеих основных групп не выявлено.

В сроке гестации 28–30 нед во 2-й группе (без дисплазии соединительной ткани) уровень пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови составил  $1,60 \pm 0,11$  мг/л и статистически достоверно

не отличался от такового в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). У беременных 1-й группы этот показатель был выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Так как он отражает синтез коллагена, можно считать, что у беременных с врожденными пороками сердца при наличии дисплазии соединительной ткани в большей степени преобладают процессы фибриллогенеза, что можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции. Указанные изменения имеются у беременных 2-й группы в сроке гестации 35–40 нед.

В 1-й группе в указанном сроке гестации уровень свободного гидроксипролина был в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), что отражает распад коллагена. Выявленные изменения объясняются отсутствием или истощением адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса.

Период ранней постнатальной дезадаптации у всех новорожденных детей, рожденных у матерей основных групп, характеризовался появлением физиологической желтухи (у 94%), функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (у 28%). Все новорожденные составили группу риска по гипоксическому поражению ЦНС. У трех детей, родившихся у женщин с врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани, был предположен дефект межпредсердной перегородки, подтвержденный эхокардиографией. У этих детей в более ранние сроки (на 3–5-й день жизни) выявлялись отклонения в содержании метаболитов коллагена: снижение содержания свободного гидроксипролина (2,33 мг/л против 2,44 мг/л у здоровых) и пептидосвязанного гидроксипролина (1,8 и 2,17 мг/л соответственно), с уменьшением коэффициента свободный/пептидосвязанный гидроксипролин.

Таким образом, по-видимому, дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных, что подтверждают изменения уровня свободного, пептидо- и белково-связанного гидроксипролина – биохимических маркеров и плацентарной недостаточности и наличие дисплазии соединительной ткани у беременных с врожденными пороками сердца. Снижение концентрации свободного гидроксипролина и коэффициента свободный/пептидосвязанный гидроксипролин служит неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Включение в комплексное обследование определения этих показателей может быть использовано в качестве дополнительного критерия для доклинической диагностики пороков сердца у новорожденных, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Арсентьев В.Г.* Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2013; 40. (Arsentev V.G. Connective tissue dysplasia as the constitutional basis of multiple organ disorders in children: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St-Petersburg 2013; 40.)
2. *Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Земцовский Э.В.* и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Синдром соединительнотканной дисплазии у детей. Российские рекомендации. Педиатрия 2014; 93: 5 (приложение): 1–40. (Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Zemtovsky E.V. et al. Hereditary and multifactor connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms, tactics. Syndrome connective tissue disorders in children. Russian recommendations. *Pediatrics* 2014; 93: 5 (suppl): 1–40.)
3. *Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н., Ишмамеев И.Л.* Соединительная ткань у детей при патологии. Под ред. Р.Р. Кильдияровой. Ижевск 2011; 210. (Strelkov N.S., Kildiyarova R.R., Sharaev P.N., Ishmameev I.L. Connective tissue disease in children. R.R. Kildiyarova (ed.). Izhevsk 2011; 210.)
4. *Углова Д.Ф.* Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград 2013; 24. (Uglova D.F. Perinatal outcomes in pregnant women with congenital heart disease on the background of connective tissue dysplasia: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd 2013; 24.)
5. *Byers P.H., Pyeritz R.E.* Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. *J Matrix* 1992; 12: 4: 333–342.

Поступила 29.11.14