

Сравнительное исследование сывороточных уровней цинка, меди, марганца и железа у беременных с преэклампсией

Преэклампсия, также известная как токсикоз и гестационная гипертензия, – специфичный для беременности синдром, который характеризуется возникновением артериальной гипертензии и протеинурии у ранее нормотензивных женщин на 20-й неделе или более поздних сроках беременности, сопровождающийся или не сопровождающийся патологическими отеками. Гипертензия при преэклампсии характеризуется систолическим артериальным давлением (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и диастолическим артериальным давлением (ДАД) ≥ 90 мм рт.ст. по крайней мере при двух измерениях с интервалом не менее 6 ч. Преэклампсия осложняет 2-8% всех беременностей и является одной из ведущих причин материнской смертности и преждевременных родов во всем мире. В то же время в развитых странах частота преэклампсии снижается благодаря усовершенствованию антенатального ведения женщин.

Единственным этиопатогенетическим методом лечения преэклампсии является досрочное родоразрешение. Задача акушера-гинеколога – минимизация риска для матери при достижении максимально возможной зрелости плода. Поскольку главным показателем тяжести преэклампсии и ее осложнений является степень повышения артериального давления (АД), в лечении этого состояния используются антигипертензивные препараты. Для стабилизации судорожных проявлений может применяться сульфат магния.

У беременных часто обнаруживается дефицит многих микроэлементов, при этом доказано, что в развивающихся странах рацион беременных отличается низким содержанием витаминов и минералов. Дефицит некоторых эссенциальных микроэлементов является фактором риска развития преэклампсии, поскольку они могут модулировать окислительный стресс путем повышения или снижения продукции свободных радикалов или антиоксидантов.

Микроэлементы играют важнейшую роль в поддержании здоровья человека. Нарушение микроэлементного гомеостаза может оказывать негативное влияние на многие биологические процессы и, как следствие, вызывать различные заболевания. Цинк (Zn) действует как внутриклеточная сигнальная молекула, способная взаимодействовать с клетками путем превращения внеклеточных стимулов во внутриклеточные, а также посредством контроля внутриклеточных реакций. Нарушение гомеостаза Zn принимает участие в патогенезе многих заболеваний. Нормальный гомеостаз Zn регулируется слаженными действиями транспортеров, в частности цинк- и железосвязанным протеином, который контролирует клеточный приток и отток Zn, а следовательно, концентрацию этого металла внутри и вне клеток. Zn также играет значимую роль в улучшении репродуктивного здоровья и необходим для оптимального функционирования более 300 различных ферментов. Доказано, что низкие концентрации Zn в плазме ассоциируются с неблагоприятными исходами беременности, такими как пороки развития и задержка роста плода, преждевременные роды, преэклампсия и послеродовое кровотечение.

Еще одним важнейшим микроэлементом является медь (Cu), которая соединяется со многими медь-зависимыми ферментами, таким как лизилоксидаза, цитохромоксидаза, тирозиназа, дофамин- β -гидроксилаза, пептидилглицин- α -амидирующая монооксигеназа, моноаминоксидаза, церулоплазмин и медь-цинковая супероксиддисмутаза (Cu-Zn СОД), причем все эти ферменты действуют как антиоксидантная защитная система.

Марганец (Mn) – микроэлемент, принимающий участие в образовании костной и хрящевой ткани. Он также является кофактором многих ферментов, вовлеченных в метаболизм аминокислот, липидов и углеводов, иммунную функцию и продукцию соединительной ткани. Mn действует как антиоксидант, поскольку входит в марганцевую супероксиддисмутазу (Mn СОД), защищающую клетки от повреждения. В то же время

повышенные уровни Mn могут вызывать нейротоксический эффект, известный как «марганезм» и характеризующийся расстройствами поведения. Недавно было установлено, что дефицит Zn может влиять на концентрацию Mn с последующим развитием метаболических нарушений и задержки роста.

Потребность в железе (Fe) в период беременности значительно увеличивается, особенно в III триместре. Дефицит Fe у беременных может ограничивать поступление кислорода к клеткам, что проявляется общей слабостью, снижением трудоспособности и нарушениями со стороны иммунной системы. Сниженные уровни Fe также могут вызывать железодефицитную анемию уже на ранних стадиях беременности, которая, в свою очередь, в 2-3 раза повышает вероятность преждевременных родов и рождения ребенка с низкой массой тела.

В ряде исследований было продемонстрировано, что истощение запасов вышеуказанных элементов вносит существенный вклад в патогенез преэклампсии, тогда как в других работах подобной взаимосвязи не прослеживалось. Целью настоящего исследования было сравнить уровни Zn, Cu, Mn и Fe у беременных с преэклампсией и у женщин с нормально протекающей беременностью и таким образом уточнить роль этих элементов в патогенезе преэклампсии.

Методы

Исследование типа «случай-контроль» проводилось в одном клиническом центре с июня 2012 по февраль 2013 года и было одобрено локальным этическим комитетом. Беременных с преэклампсией (n=50), диагностированной после 20-й недели гестации, сравнили с беременными с нормальным АД (n=58, контроль) на аналогичных сроках беременности. Пациенток с сахарным диабетом, почечными, печеночными, кардиоваскулярными, эндокринными расстройствами и любыми хроническими заболеваниями из участия исключали.

У всех пациенток был произведен забор 5 мл венозной крови натощак. Образцы крови оставляли при комнатной температуре на 30 мин для образования сгустка, затем центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин для получения сыворотки. Сыворотку помещали в пробирку Эппендорфа и хранили при температуре -80°C до момента исследования.

Определение микроэлементов проводили с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии,

Таблица 2. Влияние возраста матери, гестационного возраста, ИМТ, САД и ДАД на сывороточные уровни Cu, Zn, Mn и Fe у беременных с преэклампсией

Параметры		Zn	Cu	Mn	Fe
Возраст матери	R	0,272	0,106	-0,027	0,300*
	p	0,056	0,464	0,853	0,035
Гестационный возраст	R	-0,110	0,043	0,054	-0,042
	p	0,447	0,767	0,712	0,772
ИМТ, кг/м ²	R	0,038	0,147	0,310*	0,158
	p	0,791	0,307	0,028	0,272
САД, мм рт.ст.	R	0,012	0,279*	0,150	0,006
	p	0,936	0,050	0,298	0,968
ДАД, мм рт.ст.	R	0,023	0,235	0,129	0,135
	p	0,876	0,101	0,372	0,350

Примечание: отрицательные значения свидетельствуют об обратной корреляции.
* $p < 0,05$, статистически значимая корреляция при $\alpha = 0,05$ (двусторонний тест).

Таблица 3. Сравнение корреляции между элементами у беременных с преэклампсией и у пациенток контрольной группы

Корреляционные пары	Коэффициент корреляции (R)	
	Беременные с преэклампсией	Контрольная группа
Zn и Cu	0,152	0,024
Zn и Mn	-0,190	-0,074
Zn и Fe	0,427*	0,045
Cu и Mn	0,036	0,027
Cu и Fe	0,074	0,138
Mn и Fe	-0,084	0,058

Примечание: отрицательные значения свидетельствуют об обратной корреляции.
* Статистически значимая корреляция при $p = 0,01$ (двусторонний тест).

при этом использовали графитовую горелку. Образцы разводили деионизированной водой. Для калибровки стандартных графиков применяли различные концентрации микроэлементов (0,5; 1,0; 2,0 и 5,0 мг/л). Спектральную поглощательную способность для Zn, Cu, Mn и Fe проводили при длине волны 213,9; 224,8; 279,8 и 248,3 нм соответственно.

Результаты

В исследование включили 50 беременных с преэклампсией и 58 женщин с нормально протекающей беременностью.

Анализ показал статистически значимую ($p < 0,05$) разницу между группами по гестационному возрасту, ИМТ, САД и ДАД.

Средние сывороточные концентрации Zn, Cu, Fe и Mn составили $0,77 \pm 0,05$; $1,98 \pm 0,10$; $1,13 \pm 0,22$ и $0,08 \pm 0,02$ мг/л у беременных с преэклампсией и $0,98 \pm 0,03$; $2,58 \pm 0,06$; $1,96 \pm 0,32$ и $0,14 \pm 0,02$ мг/л в контрольной группе (табл. 1). Концентрация всех микроэлементов была достоверно более низкой у беременных с преэклампсией. Последующий анализ влияния возраста матери, гестационного возраста, ИМТ, САД и ДАД на сывороточные уровни исследуемых элементов выявил статистически значимую корреляцию между возрастом матери и Fe ($r = 0,300$; $p = 0,035$), ИМТ и Mn ($r = 0,310$; $p = 0,028$), САД и Cu ($r = 0,279$; $p = 0,050$) у пациенток с преэклампсией (табл. 2).

В таблице 3 представлены коэффициенты корреляции для различных пар микроэлементов в двух группах пациенток. Статистически значимая корреляция наблюдалась только между Zn и Fe у беременных с преэклампсией.

Выводы

У беременных с преэклампсией наблюдаются низкие сывороточные концентрации Zn, Cu, Mn и Fe по сравнению со здоровыми беременными, что свидетельствует о потенциальном участии дефицита этих элементов в патогенезе преэклампсии. Для снижения риска преэклампсии целесообразно использовать комбинированные препараты, содержащие Zn, Cu, Mn и Fe.



Статья печатается в сокращении.
Список литературы находится в редакции.
Sargwar M.S. et al. Comparative study of serum zinc, copper, manganese, and iron in preeclamptic pregnant women.
Biol Trace Elem Res. 2013 Jul;154(1):14-20.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

Параметры	Беременные с преэклампсией	Контрольная группа	p
Zn, мг/л	$0,77 \pm 0,05$	$0,98 \pm 0,03$	$< 0,0001^*$
Cu, мг/л	$1,98 \pm 0,10$	$2,58 \pm 0,06$	$< 0,0001^*$
Mn, мг/л	$0,08 \pm 0,02$	$0,14 \pm 0,02$	$< 0,032^*$
Fe, мг/л	$1,13 \pm 0,22$	$1,96 \pm 0,32$	$< 0,039^*$

* $p < 0,05$ (статистически значимая разница между группой беременных с преэклампсией и контрольной группой при 95% доверительном интервале).