

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

M.S. Sarwar et al.

Biol Trace Elem Res. 2013 Jul;154(1):14–20.

Здоров'я України. Червень 2016 р. Перевод с англ. Алексея Терещенко

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 различ-

ные 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 медьзависимыми ферментами, такими, 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.

Таблица 1

Сывороточные уровни Cu, Zn, Mn и Fe

| 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* |

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

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 δ=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 |

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 патофизиологию 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.

МАТЕРИАЛЫ И 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. Паци-

енток с сахарным диабетом, почечными, печеночными, кардиоваскулярными, эндокринными расстройствами и любыми хроническими заболеваниями из исследования 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°С до момента исследования.

Определение микроэлементов проводили с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектрометрии, 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 ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

ПОЛІЖИНАКС

Склад: 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксин В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

Показання. Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується застосовувати перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортom, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента (комбінації компонентів) препарату. Через наявність олії соєвої Поліжинакс протипоказаний пацієнтам з алергією до сої та арахісу.

Застосування у період вагітності або годування груддю. У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що за-

знала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Через відсутність даних щодо проникнення препарату у грудне молоко застосування цього препарату слід уникати у період годування груддю.

Спосіб застосування та дози. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не слід переривати курс лікування під час менструації.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Іннотера Шузі, Франція/Innothera Chouzy, France.