

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА И ЖЕЛЕЗО СЫВОРОТКИ КРОВИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Иван Михайлович ПОЗДНЯКОВ, Анна Владимировна ШИРИНСКАЯ

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

ГБУЗ НСО Новосибирский городской перинатальный центр
630089, г. Новосибирск, ул. Лежана, 32

Показано, что при беременности, осложненной артериальной гипертензией, происходит повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, максимальные величины которого наблюдались при тяжелой преэклампсии. Обнаружено повышение содержания мочевой кислоты во время родов, что трактуется как возможный защитный антиоксидантный механизм, противодействующий родовому стрессу. При сравнении концентраций мочевой кислоты и железа в сыворотке крови матери и ребенка по величине первого показателя различий не обнаружено, в то время как содержание железа было выше у новорожденных, чем у матерей. Все это указывает на возможность активного переноса данных соединений от матери через плаценту к плоду. Соотношение концентраций мочевой кислоты и железа может являться показателем антиоксидантной активности урата.

Ключевые слова: мочевая кислота, железо, артериальная гипертензия, преэклампсия.

Открытие новых свойств мочевой кислоты (МК) как эндогенного сигнала опасности [10], обладающего функцией эндогенного адьюванта, распознаваемого иммунной системой [14], дало импульс для расширения спектра исследований в этой области, в том числе и в акушерстве. Оказалось, что мочевая кислота играет определенную роль при кардиоваскулярных заболеваниях [4], заболеваниях почек [11], а увеличение ее содержания в сыворотке крови может быть связано с повышенным риском развития артериальной гипертензии [12]. Артериальная гипертензия и повреждение почек – часто наблюдаемые осложнения при беременности [1]. Мочевая кислота может образовывать комплексы с железом, что сказывается на проявлении ее биологической и, в частности, антиоксидантной активности [8].

Оказалось также, что мочевая кислота наряду с антиоксидантным может оказывать и провоспалительное действие [2] – в частности, за счет активации опосредованного ядерным фактором каппа В сигнального пути [16]. Выяснение условий, при которых МК может оказывать то или иное действие, является важной научно-практической задачей. В связи с этим целью исследования послужило изучение уровня мочевой кислоты и железа при беременности, осложненной разными формами артериальной гипертензии (АГ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 117 беременных женщин в возрасте от 21 года до 30 лет третьего триместра и 30 новорожденных детей. Было выделено несколько групп, в которые вошли женщины с гипертензией I степени, развившейся до беременности ($n = 10$); женщины с гипертензией в сочетании с протеинурией (преэклампсия – 20 человек с преэклампсией средней тяжести и 14 – с тяжелой преэклампсией согласно критериям американского общества акушеров и гинекологов [17] и МКБ-10); женщины с гипертензией I степени в сочетании с ожирением II степени ($n = 10$); у 41 женщины определяли тестируемые показатели во время и после родов, а также в пуповинной крови. Контрольную группу ($n = 22$) составляли женщины с нормально протекающей беременностью третьего триместра. При определении уровня мочевой кислоты и железа (Fe^{3+}) в сыворотке крови детей эти показатели параллельно определялись и у их матерей. Обследование женщин и детей проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека»; все лица, участвующие в исследовании, дали информированное согласие на обследование.

Поздняков И.М. – д.м.н., проф., главный врач

Ширинская А.В. – врач-акушер-гинеколог женской консультации

Содержание мочевой кислоты и железа определялось с использованием стандартных наборов Biocon и Fluitest (Германия) соответственно на биохимическом анализаторе Architect C8000 (США). Перед этим проводилось полное клинико-лабораторное и ультразвуковое обследование беременных женщин. Тяжелую гиперурикемию диагностировали при превышении уровня мочевой кислоты в моче 714 мкмоль/л [15].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контроле, при нормально развивающейся беременности, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови женщин в третьем триместре составлял $235,0 \pm 8,8$ мкмоль/л. При артериальной гипертензии, развившейся до беременности, статистически значимого увеличения величины показателя обнаружено не было ($289,4 \pm 48,3$ мкмоль/л). В то же время при преэклампсии средней степени тяжести содержание МК было выше, чем в контроле, в 1,5 раза ($355,0 \pm 20,4$ мкмоль/л, $p < 0,05$), а при тяжелой преэклампсии – в 2,2 раза ($507 \pm 44,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$), т.е. степень увеличения концентрации МК может быть связана с тяжестью преэклампсии. В подтверждение этого также можно отметить, что только при тяжелой преэклампсии в 14 % случаев отмечалась тяжелая гиперурикемия. Наиболее выраженная гиперурикемия (854 мкмоль/л) при тяжелой преэклампсии сочеталась с очень высокой протеинурией, достигающей 12,62 г/л; анамнестически у данной пациентки первая и вторая беременности осложнились преэклампсией. При беременности, осложненной АГ в сочетании с ожирением, также наблюдалось повышение уровня МК относительно величины показателя женщин контрольной группы ($306,0 \pm 21,5$ мкмоль/л, $p < 0,05$). По современным понятиям для ожирения характерно низкоуровневое воспаление [5]. Отражением этого и является компенсаторно повышенный уровень МК как эндогенного антиоксиданта.

Для подтверждения последнего положения был измерен уровень МК во время родов, которые также трактуются как локальная воспалительная реакция. Оказалось, что во время родов содержание мочевой кислоты в сыворотке крови также повышается по сравнению с предродовыми показателями (рис. 1). Уровень мочевой кис-

лоты был увеличен также через 2 суток после родов, снижаясь только через 7 суток. Возрастание концентрации МК во время родов подтверждает высказанное выше положение о родах как о воспалительном процессе, увеличение же показателя через 2 суток после родов говорит о том, что продукция МК не связана с плацентой (иначе ее уровень быстро снизился бы после родоразрешения, а также на ее материнское происхождение. Содержание МК во время и после родов может быть объективным критерием состояния низкомолекулярной антиоксидантной системы, защищающей ткани от прооксидантов, в частности от пероксинитрита, связывая и удаляя который мочевая кислота предупреждает неблагоприятное действие на ткани. Кроме того, выявленное повышение продукции мочевой кислоты может свидетельствовать об противовоспалительном механизме ее действия, служащем для защиты организма матери от возможных осложнений воспалительного характера после родов.

Существуют данные, указывающие на возможность трансплацентарного перехода мочевой кислоты [7], в связи с чем было изучено ее содержание, а также параллельно уровень трехвалентного железа в сыворотке крови матери и ребенка. Оказалось, что матери и их дети по величине первого показателя не различаются, в то время как концентрация железа у новорожденных была выше (рис. 2). Полученные результаты подтверждают возможность МК проходить через плаценту, при этом, поскольку индивидуальные показатели у новорожденных иногда были выше, чем у их матерей, вероятно, обратного переноса от ребенка к матери нет. Повышенное же содержание Fe^{3+} у младенцев отражает более высокий по сравнению с материнским уровень эритропоэза.

Учитывая, что мочевая кислота способна образовывать комплексы с железом, было проанализировано содержание Fe^{3+} при высоких и низких

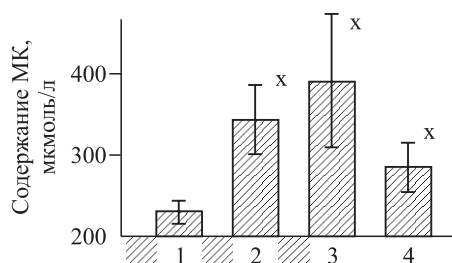


Рис. 1. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови женщин до родов (1, $n = 22$), во время родов (2, $n = 20$), через 2 суток после родов (3, $n = 10$) и через 7 суток после родов (4, $n = 10$). $x - p < 0,05$ по сравнению с содержанием до родов

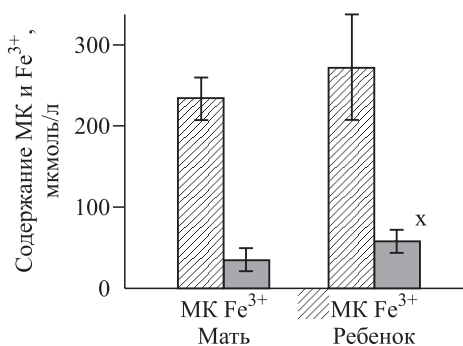


Рис. 2. Содержание мочевой кислоты и железа в сыворотке крови женщин ($n = 10$) и их детей ($n = 10$). $x - p < 0,05$

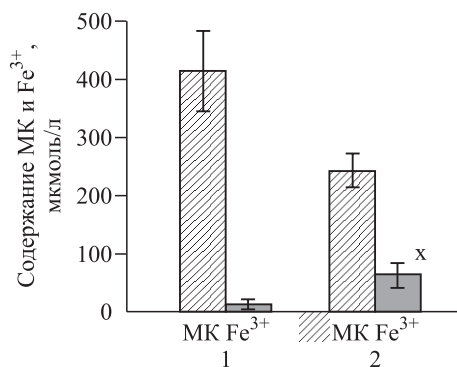


Рис. 3. Содержание железа в сыворотке крови женщин при высокой (1, $n = 10$) и низкой концентрации мочевой кислоты (2, $n = 10$). $x - p < 0,05$

концентрациях мочевой кислоты (соответственно выше и ниже нормативных показателей для нормальной беременности [3]). Оказалось, что показатели находятся в реципрокных взаимоотношениях (рис. 3). Это подтверждает способность мочевой кислоты выступать в качестве хелатора железа при беременности.

Известно, что хелаторы железа, например дефероксамин, обладают противовоспалительным действием [13] за счет ингибирования ядерного фактора каппа В, снижения экспрессии адгезионной молекулы клеток сосудов 1, а также уменьшения продукции супероксид-аниона и перекиси водорода. Поскольку дефероксамин, нагруженный железом, не тормозил вышеописанные реакции и воспаление, очевидно, что связывание железа является ключевым моментом для противовоспалительного действия хелаторов, к классу которых относится и мочевая кислота. Здесь же отметим, что связывание железа улучшает функционирование эндотелия [9], нарушения которого сопровождаются как артериальную гипертензию, так и преэклампсию [6].

Данные, указывающие на то, что не во всех случаях АГ, предшествующей беременности, наблюдалось повышение содержания МК, свидетельствуют о гетерогенности этого заболевания. Уровень МК при данной патологии может являться самостоятельным индикатором тяжести состояния, что подтверждается его нарастанием по мере утяжеления артериальной гипертензии. Возможно и то, что повышение концентрации МК может говорить о сочетанности АГ с другой патологией: так, сочетание АГ с протеинурией или с ожирением сопровождается увеличением содержания МК. Определение уровня мочевой кислоты при беременности может быть полезным для дифференцировки материнской и плацентарной патологии, что очень важно для понимания

течения беременности. Отсутствие снижения концентрации МК после родоразрешения говорит в пользу ее материнского происхождения, несмотря на то, что плацента способна образовывать МК благодаря наличию ксантиноксидоредуктазы – вероятно, ее вклад в синтез общего пула МК невелик.

Увеличение уровня МК в сыворотке крови матери при учете способности соединения проходить через плаценту к плоду [7] позволяет предполагать, что ее повышенное содержание в крови плода может вести к нарушению в системе про- и антиоксидантов, хотя нельзя исключить, что это может быть и защитным механизмом для плода.

ВЫВОДЫ

1. Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови при беременности, осложненной артериальной гипертензией, может служить самостоятельным показателем этой патологии.
2. Содержание мочевой кислоты в сыворотке крови может быть одним из показателей тяжести преэклампсии.
3. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке матери во время и после родов характеризует состояние системы водорастворимых антиоксидантов.
4. Соотношение концентраций мочевой кислоты и железа может служить показателем антиоксидантной активности мочевой кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гурьев Д.Л., Охупкин М.Б., Карпов Н.Ю., Блинов Д.В. Течение и исходы беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики // Акушерство и гинекология. 2011. (7-2). 14–19.

2. Титов В.Н., Дмитриев В.Ф., Гуцина О.В. и др. Физико-химическая активность мочевой кислоты. Гиперурикемия – нарушение биологических функций эндоэкологии и адаптации, биологических реакций экскреции, воспаления и гидродинамического артериального давления // Успехи соврем. биол. 2011. 131. (5). 483–502.
3. Bellomo G. Serum uric acid and pre-eclampsia: an update // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2012. 10. 701–705.
4. Bergamini C., Ciccoira M., Rossi A., Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricaemia: pathophysiology, clinical relevance, and therapeutic implications in chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2009. 11. (5). 444–452.
5. Bruun J.M., Helge J.W., Richelsen B., Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2006. 290. (5). E961–E967.
6. Chambers J.C., Fusi L., Malik I.S. et al. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia // J. Amer. Med. Assoc. 2001. 285. (12). 1607–1612.
7. Chang F.M., Chow S.N., Huang H.C. et al. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancies and gestosis // Biol. Res. Pregn. Perinatol. 1987. 8. 35–39.
8. Davies K.J., Sevanian A., Muakkassah-Kelly S.F., Hochstein P. Uric acid-iron ion complexes. A new aspect of the antioxidant function of uric acid // Biochem. J. 1986. 235. (3). 747–754.
9. Duffy S.J., Biegelsen E.S., Holbrook M. et al. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease // Circulation. 2001. 103. 2799–2804.
10. Ghaemi-Oskouie F., Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation // Curr. Rheumatol. Rep. 2011. 13. (2). 160–166.
11. Han H.J., Lim M.J., Lee J.H. et al. Uric acid inhibits renal proximal tubule cell proliferation via at least two signaling pathways involving PKC, MAPK, cPLA2, and NF- κ B // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2007. 292. (1). F373–F381.
12. Johnson R.J., Feig D.I., Herrera-Acosta J., Kang D.H. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension // Hypertension. 2005. 45. 18–20.
13. Li L., Frei B. Iron chelation inhibits NF- κ B-mediated adhesion molecule expression by inhibiting p22 phox protein expression and NADPH oxidase activity // Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol. 2006. 26. 2638–2643.
14. Martinon F. Detection of immune danger signals by NALP3 // J. Leukoc. Biol. 2008. 83. (3). 507–511.
15. Messerli F.H., Frochlich E.D., Dreslinski G.R. et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement // Ann. Intern. Med. 1980. 93. (6). 817–821.
16. Pennington K.A., Schlitt J.M., Jackson D.L. et al. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease // Dis. Model. Mech. 2012. 5. (1). 9–18.
17. Yang Z., Xiaohua W., Lei J. et al. Uric acid increases fibronectin synthesis through upregulation of lysyl oxidase expression in rat renal tubular epithelial cells // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2010. 299. (2). F338–F346.

URIC ACID AND IRON IN BLOOD SERUM AT ABNORMAL PREGNANCY WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Ivan Mikhaylovich POZDNAYKOV, Anna Vladimirovna SHIRINSKYA

*Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52*

*Novosibirsk Municipal Perinatal Centre
630089, Novosibirsk, Lezhen str., 32*

Increase of uric acid content, maximum value of which was observed at severe preeclampsia is shown at abnormal pregnancy with arterial hypertension. Increase of uric acid as antioxidant during delivery, considered to be protective mechanism against delivery stress is detected. While comparing uric acid and iron contents in mothers and newborns, approximately identical uric acid contents are observed. Iron content was higher in newborns. It can be caused by active transfer of these blood components through maternal placenta to fetus. The ratio of uric acid/iron can be considered as antioxidant activity index of urate.

Key words: uric acid, iron, arterial hypertension, preeclampsia.

*Pozdnyakov I.M. – doctor of medical sciences, professor, chief medical officer
Shirinskaya A.V. – obstetrics and gynecology doctor*