

Влияние терапии сорбифером и неоселеном на содержание селена и показатели антиоксидантной защиты крови у больных железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией

Гончарова Е.В., Говорин А.В.

The influence of sorbifer and neoselenium therapy on selenium levels and antioxidant protection in patients with anemia cardiomyopathy

Goncharova Ye.V., Govorin A.V.

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

© Гончарова Е.В., Говорин А.В.

Цель исследования — изучить уровни селена, глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы крови у больных анемической миокардиодистрофией на фоне лечения сорбифером и неоселеном.

Содержание селена исследовали по методу определения массовой концентрации у 48 больных анемической миокардиодистрофией и у 15 здоровых лиц.

Установлено снижение изучаемых показателей у больных анемической миокардиодистрофией, которые на фоне лечения нормализовались.

Ключевые слова: селен, глутатион, глутатионпероксидаза, глутатионредуктаза, анемическая миокардиодистрофия.

Aim: to study selenium, glutathione, glutathione-peroxidase and glutathione-reductase levels in blood in patients with anemia cardiomyopathy previously and after the treatment of Sorbifer and Neoselenium.

Selenium levels were investigated by mass concentration method in 48 patients with anemia cardiomyopathy and 15 healthy people.

The decreased of studying indices in patients with anemia cardiomyopathy were shown. These indices were normalized under the influence of treatment.

Key words: selenium, glutathione, glutathione-peroxidase, glutathione-reductase, anemia cardiomyopathy.

УДК 616.155.194:615.273:616.127-007.17

Проблема изучения патогенеза висцеральных поражений, в том числе и поражения сердца, при железодефицитной анемии по-прежнему остается актуальной [2—4, 8, 9]. Известно, что в развитии анемической миокардиодистрофии (АМКД) играют роль нарушения перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), дислипидемии, электролитные нарушения, дисрегуляция нейроэндокринных взаимоотношений, снижение иммунной защиты организма [2, 8, 10, 13, 19]. Показана корреляционная взаимосвязь указанных нарушений метаболизма у больных железодефицитной анемией с изменениями функциональных и структурных показателей работы сердца, выявленных при проведении электрокардиографии, эхокардиографии с доплерографией [2, 8, 10]. В литературе имеются немногочисленные данные о том, что у больных железодефицитной анемией наряду с

низкими показателями железа наблюдается недостаточное количество селена [13, 24]. Известно, что основная биологическая функция селена в организме заключается в антиоксидантной защите, поскольку он входит в состав ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы [1, 11, 12, 17, 18, 20—22, 25—27]. Поэтому включение в программу комплексного лечения больных железодефицитной анемией наряду с ферропрепаратами средств, содержащих селен, способствует не только устранению селенодефицита, но и более успешному лечению анемии, а также эффективной коррекции метаболических нарушений, в первую очередь, в системе ПОЛ — АОЗ [14, 23, 24].

Доказана роль дефицита селена в развитии ряда патологических состояний сердечно-сосудистой системы: эндемической селенодефицитной дилатационной кардиомиопатии, застойной кардиомиопатии, раннего атеросклероза,

ишемической болезни сердца [5—7, 21]. У больных анемической миокардиодистрофией практически не изучалось содержание в крови селена, глутатиона, глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, а также не исследовалось комплексное влияние препаратов железа и селена на указанные показатели. В этой связи целью исследования явилось изучение уровня селена в крови и моче, глутатиона в крови, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах крови у больных АМКД до лечения и после применения сорбифера в сочетании с неоселеном.

Материал и методы исследования

Обследованы 48 больных хронической постгеморрагической железодефицитной анемией I—III степени тяжести, осложненной миокардиодистрофией. Средний возраст больных составил $(40,5 \pm 11,7)$ года, средний уровень гемоглобина в крови — $(80,3 \pm 9,7)$ г/л. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от степени тяжести анемии [4]: 1-я группа — 14 больных с I степенью, 2-я — 16 со II степенью и 3-я группа — 18 пациентов с III степенью анемии. Всем больным проводили полное клинико-гематологическое обследование. Анемическую миокардиодистрофию диагностировали на основании клинических и инструментальных критериев (ЭКГ, эхокардиография с проведением доплерографии) [2]. Уровень селена в венозной крови и в суточной моче исследовали по методу определения массовой концентрации ГОСТ 19413-89 [16]. Содержание селена в крови выражали в микрограммах на 1 л, в моче — в микрограммах в сутки. Содержание глутатиона в венозной крови определяли методом, основанным на способности кислоторастворимых тиоловых группировок при взаимодействии с 5,5'-дитио-бис(2-нитробензойной) кислотой образовывать окрашенное соединение — тио-2-нитробензойную кислоту, и выражали в миллимолях на 1 л [15]. Метод определения активности глутатионпероксидазы в эритроцитах крови основывался на ее способности катализировать реакцию взаимодействия восстановленного глутатиона с гидроперекисью трет-бутила, а глутатионредуктазы — на ее способности катализировать НАДФ-Н-зависимое восстановление окисленного глутатиона [15]. Активность глутатион-

пероксидазы и глутатионредуктазы выражали в мкмоль/(с · мг белка).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. Во всех случаях распределение признака оказалось нормальным, что позволило применить параметрические методы статистики. При сравнении нескольких групп сначала проводился однофакторный дисперсионный анализ, а затем группы попарно сопоставлялись при помощи критерия Ньюмена—Кейлса. Для анализа повторных измерений вычислялся парный критерий Стьюдента. Результаты представлены как $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона.

Указанные показатели у 12 пациентов с наибольшим дефицитом селена оценивали повторно через 1 мес лечения препаратом железа сорбифером (2 таблетки в сутки, что соответствует 200 мг Fe^{2+}) в сочетании с препаратом неоселеном (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 000585/01-2001) в дозе 300 мкг/сут.

Результаты

Было установлено снижение содержания селена в крови у всех больных анемической миокардиодистрофией (средний показатель $(58,15 \pm 18,69)$ мкг/л) по сравнению с контрольной группой ($(119,91 \pm 14,72)$ мкг/л) ($p < 0,001$) (табл. 1). Выявлено, что у всех пациентов независимо от степени тяжести анемии имеется глубокий дефицит селена в крови. Так, у больных с I степенью анемии содержание селена составило 65,6% от показателя группы контроля, у пациентов со II степенью анемии — 45,6% и у больных с III степенью — 34,2%. Достоверных различий содержания селена между 2-й и 3-й группами не выявлено, а его уровень у больных 2-й и 3-й групп был достоверно ниже, чем у пациентов 1-й группы (табл. 1).

Среднее содержание селена в моче у больных АМКД составило $(29,80 \pm 12,98)$ мкг/сут и практически не отличалось от такового контрольной группы — $(26,75 \pm 19,17)$ мкг/сут. Однако при анализе показателей в моче в зависимости от тяжести патологии было выявлено достоверное увеличение

содержания селена у больных с I степенью анемии по сравнению с пациентами 2-й и 3-й групп (табл. 1).

Наряду с исследованием уровня селена в крови и моче у больных анемической миокардиодистрофией было изучено содержание глутатиона в крови, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах. Отмечено снижение уровня общего глутатиона в крови у больных с III степенью анемии, тогда как содержание восстановленного глутатиона оказалось достоверно сниженным во всех группах обследованных пациентов по сравнению с контролем (табл. 2). Показатель окисленного глутатиона в крови не различался среди больных АМКД. Активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови была более чем в 2,5 раза ниже во всех группах обследованных больных, а активность глутатионредуктазы почти в 2 раза ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнями селена в крови и восста-

новленного глутатиона в крови ($r = 0,46$; $p < 0,05$), уровнем селена в крови и активностью глутатионпероксидазы в эритроцитах крови ($r = 0,51$; $p < 0,05$), уровнем селена в крови и активностью глутатионредуктазы в эритроцитах крови ($r = 0,49$; $p < 0,05$).

Результаты повторного исследования уровня селена в крови и моче, глутатиона в крови, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах крови, проведенного после курса лечения у 12 пациентов с наиболее глубоким дефицитом селена, приведены в табл. 3. Уровень селена в крови после лечения достоверно увеличился в 2,9 раза, содержание общего и восстановленного глутатиона возросло почти в 1,2 раза, активность глутатионпероксидазы в эритроцитах крови увеличилась почти в 3 раза, а активность глутатионредуктазы — более чем в 2 раза.

Таблица 1

Содержание селена в крови и моче у больных анемической миокардиодистрофией ($M \pm SD$)

| Показатель | Контрольная группа | Степень анемии | | |
|-----------------------|--------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|
| | | I | II | III |
| Селен в крови, мкг/л | 119,91 \pm 14,72 | 78,71 \pm 23,49* | 54,68 \pm 15,56** | 41,05 \pm 17,02* [^] |
| Селен в моче, мкг/сут | 26,75 \pm 19,17 | 43,81 \pm 9,67 [#] | 28,12 \pm 15,74** | 17,42 \pm 13,52 [^] |

Примечание. Достоверность различий по сравнению: * — с контрольной группой $p < 0,001$; ** — с 1-й группой $p < 0,05$; [^] — с 1-й группой $p < 0,001$; [#] — с контрольной группой $p < 0,05$.

Таблица 2

Содержание глутатиона в крови, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах крови у больных анемической миокардиодистрофией ($M \pm SD$)

| Показатель | Контрольная группа | Степень анемии | | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | | I | II | III |
| Глутатион восстановленный, ммоль/л | 941,57 \pm 213,14 | 775,79 \pm 168,53* | 753,99 \pm 158,35* | 707,64 \pm 146,28* |
| Глутатион окисленный, ммоль/л | 152,27 \pm 28,46 | 149,20 \pm 26,74 | 183,59 \pm 28,72 | 161,78 \pm 26,53 |
| Глутатион общий, ммоль/л | 1093,84 \pm 225,31 | 924,99 \pm 211,52 | 936,66 \pm 212,36 | 869,42 \pm 196,35* |
| Активность глутатионпероксидазы, мкмоль/(с · мг белка) | 183,80 \pm 44,49 | 63,70 \pm 38,56** | 71,56 \pm 40,60** | 73,67 \pm 45,35** |
| Активность глутатионредуктазы, мкмоль/(с · мг белка) | 78,70 \pm 16,66 | 39,98 \pm 16,72** | 37,45 \pm 19,78** | 41,82 \pm 18,52** |

Примечание. Достоверность различий по сравнению: * — с контрольной группой $p < 0,05$; ** — с контрольной группой $p < 0,001$.

Таблица 3

Содержание селена в крови и моче, глутатиона в крови, активность глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах крови у больных анемической миокардиодистрофией до и после лечения сорбифером и неоселеном ($M \pm SD$)

| Показатель | Контрольная группа | Группа больных до лечения | Группа больных после лечения |
|--|--------------------|---------------------------|------------------------------|
| Селен в крови, мкг/л | 119,91 ± 14,72 | 42,75 ± 19,57* | 123,42 ± 14,20 |
| Селен в моче, мкг/сут | 26,75 ± 19,17 | 21,13 ± 15,01 | 27,58 ± 18,15 |
| Глутатион восстановленный, ммоль/л | 941,57 ± 213,14 | 738,95 ± 144,52** | 891,53 ± 196,42 |
| Глутатион окисленный, ммоль/л | 152,27 ± 28,46 | 182,36 ± 23,20 | 181,74 ± 25,84 |
| Глутатион общий, ммоль/л | 1093,84 ± 225,31 | 921,31 ± 218,45** | 1073,27 ± 227,48 |
| Активность глутатионпероксидазы, мкмоль/(с · мг белка) | 183,80 ± 44,49 | 74,62 ± 38,95* | 221,71 ± 97,07 |
| Активность глутатионредуктазы, мкмоль/(с · мг белка) | 78,70 ± 16,66 | 37,14 ± 22,70* | 78,85 ± 28,26 |

Примечание. Достоверность различий по сравнению: * — с контрольной группой и группой больных после лечения $p < 0,001$; ** — с контрольной группой и группой больных после лечения $p < 0,05$.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования установлено, что у больных анемической миокардиодистрофией имеется выраженный дефицит селена в крови. При этом степень его недостаточности нарастает по мере увеличения тяжести анемии. Наиболее глубокий дефицит селена был обнаружен при среднетяжелой и тяжелой анемии. При легкой степени анемии недостаток селена в крови, вероятно, обусловлен, с одной стороны, его недостаточным поступлением с пищей, а с другой — повышенной экскрецией с мочой (большой уровень селена в моче выявлен у больных с легкой степенью анемии). По мере нарастания дефицита селена в крови у больных со II и с III степенью анемии его уровень в моче также снижался по сравнению с пациентами 1-й группы. Возможно, это связано с включением в работу компенсаторных механизмов, направленных на уменьшение выведения селена из организма в условиях его дефицита. Недостаток селена в организме может приводить к снижению антиоксидантной защиты клеток [13, 22, 23, 27]. Выявленные в исследовании низкие уровни восстановленного глутатиона в крови, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы в эритроцитах крови, входящие в глутатионовую антипероксидную систему, свидетельствуют о снижении АОЗ у больных АМКД. Указанные изменения могут приводить к усилению ПОЛ — свободнорадикальному цепному процессу, неконтролируемый рост которого вызывает необратимые повреждения мембран различных клеток, лежащие в основе висцеропатий у больных железodefицитной анемией, в частности миокардиодистрофии.

Коррекция селенодефицита наряду с приемом препарата железа у больных АМКД приводит к нормализации показателей селена, восстановленного глутатиона в крови, активности глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы.

Заключение

Таким образом, у больных железodefицитной анемической миокардиодистрофией имеется недостаток селена в крови, что, возможно, приводит к снижению антиоксидантной защиты организма и усилению процессов ПОЛ, лежащих в основе повреждающего действия на кардиомиоциты. Применение у данной категории пациентов наряду с ферротерапией препарата «Неоселен» способствует повышению показателей антиоксидантной защиты кардиомиоцитов и предупреждению дальнейшего прогрессирования дистрофического процесса в миокарде.

Литература

1. Барабой В.А. Биологические функции, метаболизм и механизм действия селена // Успехи совр. биологии. 2004. Т. 124. № 2. С. 157—168.
2. Василенко В.Х., Фельдман С.Б., Хитров Н.К. Миокардиодистрофия. М.: Медицина, 1989. 272 с.
3. Волков В.С., Кириленко Н.П. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных железodefицитной анемией (по данным 8-летних наблюдений) // Гематология и трансфузиология. 1996. Т. 41. № 4. С. 12—15.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. М.: Ньюдиамед, 2001. 168 с.
5. Воценко А.В., Дремина Г.А. Алиментарная селенодефицитная эндемическая дилатационная кардиомиопатия (кешанская болезнь). Чита, 1999. 117 с.
6. Воценко А.В., Дремина Г.А. Неоселен, здоровье, человек: Метод. рекомендации. Чита, 2002. 15 с.
7. Зубкова Л.Л., Смекалов В.П., Минина Л.А. Селенодефицитная кардиомиопатия у детей раннего возраста в Забайкалье. Иркутск, 2003. 69 с.
8. Зюбина Л.Ю. Патогенез, клиника, диагностика и лечение висцеральных поражений при железodefицитных состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2000. 57 с.
9. Зюбина Л.Ю., Третьяков С.В., Лосева М.И., Шпагина Л.А. Клинико-функциональная характеристика сердца при железodefицитной анемии // Тер. арх. 2002. № 6. С. 66—69.
10. Кириленко Н.П., Парамонова И.В. Липиды эритроцитов и ише-

- мия миокарда у больных железодефицитной анемией // Кардиология. 1995. № 2. С. 48—50.
11. Конь И.Я., Копытько И.Я. Значение селена в поддержании здоровья детей // Дет. доктор. 2000. № 5. С. 38—40.
 12. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи совр. биологии. 1990. Т. 110. № 1 (4). С. 20—33.
 13. Лосева М.И., Шпагина Л.А. Особенности метаболизма эритроцитов при дефиците железа различной степени тяжести // Гематология и трансфузиология. 1989. № 7. С. 16—18.
 14. Мартышин И.А. Влияние неоселена в сочетании с препаратами железа на течение железодефицитной анемии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Улан-Удэ, 2003. 21 с.
 15. Медицинские лабораторные технологии: Справочник / Под ред. проф. А.И. Карпищенко. СПб.: Интермедика, 2002. 600 с.
 16. Назаренко И.И., Киселева И.В., Мехтиева Р.Г. Флуорометрическое определение селена с 2,3-диаминонафталином в биологических мембранах // Редкие элементы. 1974. Вып. 9. С. 138—142.
 17. Никитина Л.П., Аникина Л.В. Селен и экология в Забайкалье // Забайкальский мед. вестн. 2004. № 4. С. 71—76.
 18. Решетник Л.А., Парфенова Е.О. Селен и здоровье человека // Рос. педиатр. журн. 2000. № 2. С. 41—43.
 19. Сафуанова Г.Ш., Никуличева В.И., Бакиров А.Б. Комплексная оценка состояния иммунной системы и ряда цитокинов у больных железодефицитной анемией // Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 1. С. 24—35.
 20. Селен в жизни человека и животных / Под ред. Л.П. Никитиной, В.Н. Иванова. М., 1995. 242 с.
 21. Селен в медицине и экологии / Н.А. Голубкина, А.В. Скальный, Я.А. Соколов, Л.Ф. Щелкунов. М.: Изд-во КМК, 2002. 134 с.
 22. Селен в организме человека: Метаболизм. Антиоксидантные свойства. Роль в канцерогенезе / В.А. Тутельян, В.А. Княжев, С.А. Хотимченко и др. М.: Изд-во РАМН, 2002. 224 с.
 23. Хьшиктуев Б.С., Баранова Т.И., Максимова О.Г., Минина Л.А. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей раннего возраста: Учебное пособие для студентов, клинических ординаторов, аспирантов, врачей-интернов. Чита, 2003. 24 с.
 24. Хьшиктуев Б.С., Максимова О.Г., Баранова Т.И. Исследование препарата неоселена в комплексной терапии железодефицитных анемий у детей // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2003. № 6. С. 107—109.
 25. Golubkina N., Alfthan G. The human selenium status of 27 regions of Russia // J. Trace Elem. Med. Biol. 2000. V. 13. P. 15—20.
 26. Longnecker M.P., Taylor P.P., Levander O.A. Selenium in diet, blood and toenails in relation to human health in a seleniferous area // Am. J. Clin. Nutr. 1991. V. 53. P. 1288—1294.
 27. Winnefelt K., Schurmeister W., Tiele R. et al. Selenium and antioxidant status in various distast // Med. Klin. 1995. V. 90. Suppl. 1. P. 7—9.

Поступила в редакцию 07.12.2006 г.