

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА «ЖЕЛЕЗА СУЛЬФАТ + КИСЛОТА АСКОРБИНОВАЯ» НА ЭНДОТЕЛИЙ И ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У БЕРЕМЕННЫХ

Владимир Борисович Кузин¹, Андрей Александрович Ганенков¹,
Любовь Валерьевна Ловцова¹, Ирина Евгеньевна Окрут², Александр Львович Барсук¹

¹ Кафедра общей и клинической фармакологии (зав. – проф. В.Б. Кузин), ² кафедра клинической лабораторной диагностики (зав. – проф К.Н. Конторщикова) Нижегородской государственной медицинской академии, e-mail: farmnnov@mail.ru, irina.okrut@abbott.com

Реферат

Изучено влияния препарата «Железа сульфат+кислота аскорбиновая» на показатели состояния эндотелия и перекисного окисления липидов при лечении железодефицитной анемии у беременных. Установлено, что данный препарат через 30 суток терапии снижает концентрацию оксида азота, увеличивает уровень эндотелина и активность фактора Виллебранда, снижает содержание диеновых коньюгатов и активность антиоксидантной системы в сыворотке крови у беременных с железодефицитной анемией.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, препарат железа, состояние эндотелия, перекисное окисление липидов.

В настоящее время доказано, что эндотелий сосудов выполняет многочисленные физиологические функции, в том числе поддерживает гомеостаз путем регуляции тонуса и анатомического строения сосудов, процессы гемостаза и воспаления [9]. При различных воздействиях баланс между антагонистическими факторами, продуцируемыми эндотелием, может нарушиться с развитием его дисфункции. Основными маркерами последней служат снижение в крови уровня оксида азота и/или увеличение уровня эндотелина. При этом возникает склонность к вазоконстрикции, повышенному тромбообразованию и увеличению толщины комплекса «интима–медиа» [14]. Одной из причин развития эндотелиальной дисфункции является оксидативный стресс (ОС). Нарушение динамического равновесия между про- и антиоксидантной системами приводят к изменению генерации свободных радикалов, оказывающих существенное влияние на метаболизм оксида азота, снижая его биодоступность и ускоряя инактивацию [11, 12]. При взаимодействии супероксиданиона с оксидом азота образуется весьма

токсичное соединение пероксинитрит, вызывающий некроз и апоптоз клеток [2, 13]. Доказано также, что окисленные в процессе липопероксидации липопротеины низкой плотности уменьшают синтез оксида азота клетками эндотелия и увеличивают синтез эндотелина-1 [16].

По данным ВОЗ, дефицит железа отмечается у 30% населения планеты. У беременных, особенно перед родами, скрытый дефицит железа наблюдается практически в 100% случаев. Доказано, что при наличии дефицита железа формируется ОС и наблюдается дисфункция эндотелия, что может рассматриваться в качестве предиктора тяжелых сосудистых расстройств [4]. Серьезность последствий дефицита железа требует проведения соответствующей терапии, направленной не только на нормализацию гематологических показателей, но и на восполнение запасов железа в организме. В связи с этим прием железосодержащих препаратов должен быть длительным, что обуславливает актуальность проблемы нежелательных реакций, развивающихся при их применении.

Возникновение побочных реакций на препараты железа в значительной степени связано с тем, что железо относится к металлам-переносчикам и является катализатором образования свободных радикалов, сопровождаемого накоплением продуктов перекисного окисления липидов, которые играют существенную роль в повреждении различных биомембран и эндотелия сосудистой стенки [15].

Целью исследования является изучение влияния препарата двухвалентного железа («Железа сульфат+кислота аскорбиновая») на показатели состояния эндо-

телия и перекисного окисления липидов при лечении железодефицитной анемии (ЖДА) у беременных.

Обследовано 189 беременных, из них в исследование были включены 67, в том числе 36 с ЖДА (1-я группа) и 31 без клинических и лабораторных признаков дефицита железа (2-я, контрольная группа). Критерии включения пациенток в исследование: срок беременности – 12–36 недель; ЖДА легкой степени (уровень гемоглобина – от 100 до 120 г/л; количество эритроцитов менее $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$; гипохромия эритроцитов; цветовой показатель ниже 0,85; уровень сывороточного железа ниже 12 мкмоль/л) [10]. Критерии исключения: сопутствующие заболевания (онкологические, эндокринные, системные, а также болезни почек и сердечно-сосудистой системы, хронические инфекции, острая кровопотеря, гемолитическая анемия, наличие признаков активного воспалительного процесса, гестозы). Средний возраст лиц 1-й группы составлял $26,31 \pm 0,89$ года, 2-й – $25,58 \pm 1,16$; срок беременности – соответственно $24,75 \pm 0,83$ и $23,63 \pm 1,09$ недель. Статистически значимых различий по возрасту и сроку беременности между обследованными 1 и 2-й групп не выявлено.

Беременные с ЖДА (1-я группа) получали препарат двухвалентного железа – «железа сульфат+кислота аскорбиновая» («Сорбифер Дурулес», производитель EGIS, Венгрия) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 30 суток [10]. Беременные без признаков железодефицита (2-я) находились под регулярным наблюдением акушера-гинеколога.

Биохимические показатели изучали до начала лечения (первое обследование) и через 30 суток (второе обследование) терапии указанным препаратом железа беременных с ЖДА (или наблюдения за беременными контрольной группы). Объектом исследования являлась сыворотка крови.

Уровень эндотелина – ЭТ (1–21) и активность фактора Виллебранда (vWF) определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе Bio-Rad 680 («Bio-Rad Laboratories», США). Содержание NO оценивали по суммарной концентрации его стабильных метаболитов (нитратов и нитритов), которые измеряли с помощью спектрофотометра APEL PD 303 (Япония).

Активность процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) изучали методом индуцированной биохемилюминесценции [7], для регистрации которых использовали биохемилюминометр БХЛ-07 (НИИ «Биоавтоматика», г. Нижний Новгород), сопряженный с компьютером IBM PC/AT в диалоговом режиме. Результат распечатывали в унифицированной форме в виде хемилюминограммы с расчетом показателя I_{max}/S , прямо пропорционального общей активности антиоксидантной системы, где I_{max} – максимальная интенсивность свечения, отражающая потенциальную способность биологического объекта к свободнорадикальному окислению, S – светосумма хемилюминесценции за 30 секунд [5]. Интенсивность свободнорадикального окисления липидов оценивали по содержанию молекулярных продуктов ПОЛ (диеновых (ДК) и триеновых (ТК) коньюгатов, оснований Шиффа (ОШ) методом спектрофотометрии на спектрофотометрах APEL PD 303 (Япония) и СФ 46 (Санкт Петербург) [5].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием лицензионного статистического пакета «Stadia 7.0/prof» (№ копии 1434) и оценкой уровня различий между двумя выборками с помощью параметрических и непараметрических критериев [8].

При первом обследовании было установлено, что содержание NO, а также активность vWF у пациенток с ЖДА значительно превышали аналогичные показатели в группе контроля ($p < 0,01$ и $p < 0,001$ соответственно). Уровень ЭТ (1–21) у больных данной категории также оказался выше, однако статистически значимых различий по сравнению с группой контроля по этому показателю не выявлено (табл. 1). Через 30 суток лечения препаратом «железа сульфат+кислота аскорбиновая» зарегистрировано снижение концентрации NO в сыворотке крови беременных с ЖДА относительно исходного уровня на $58,10 \pm 3,73$ мкмоль/л ($31,63\%$; $p < 0,001$), тогда как у пациенток контрольной группы указанный показатель практически не изменился ($p < 0,001$ между 1 и 2-й группами).

После лечения было зарегистрировано повышение уровня ЭТ (1–21) по сравнению с исходным на $0,04 \pm 0,004$ фмоль/мл

Таблица 1
Динамика показателей, характеризующих состояние
эндотелия ($M \pm m$)

Показатели	Этапы исследования	Группы обследованных	
		1-я (n=36)	2-я (n=31)
NO, мкмоль/л	I	183,70 \pm 8,00 $p_k < 0,01$	153,10 \pm 4,12
	II	125,60 \pm 7,46 $p_{1;12} < 0,001$	153,04 \pm 4,06
ЭТ (1-21), фмоль/мл	I	0,49 \pm 0,06	0,38 \pm 0,05
	II	0,53 \pm 0,06 $p_{1;12} < 0,001$	0,31 \pm 0,05 $p_1 < 0,001$
Активность фактора Виллебран- да, %	I	90,42 \pm 1,70 $p_k < 0,001$	75,97 \pm 3,18
	II	96,25 \pm 1,70 $p_{1;12} < 0,001$	95,00 \pm 5,57 $p_1 < 0,001$

Примечание: M – средняя арифметическая; m – стандартная ошибка средней арифметической; 1-я группа – пациенты, получавшие препарат «Железа сульфат+кислота аскорбиновая»; 2-я группа – контрольная; p_k – уровень статистической значимости различий по сравнению с группой контроля; p_1 – по сравнению с результатами I обследования; p_{12} – между изменениями показателя в 1-й и 2-й группах.

(8,16%; $p < 0,001$). У беременных контрольной группы при повторном обследовании выявлено снижение уровня ЭТ (1-21) относительно исходной величины на 18,42% ($p < 0,001$ между 1 и 2-й группами).

Как показал анализ данных повторного исследования, через 30 суток применения препарата «железа сульфат+кислота аскорбиновая» регистрировалось повышение и активности vWF относительно исходных результатов на 5,83 \pm 0,65% ($p < 0,001$). При этом у беременных контрольной группы также выявлено увеличение указанного показателя относительно исходного значения на 19,03 \pm 3,23% ($p < 0,001$ между 1 и 2-й группами).

Результаты исследования перекисного метаболизма свидетельствовали о том (табл. 2), что содержание всех изученных продуктов липопероксидации (ДК, ТК и ОШ), а также показатель I_{max}/S в сыворотке крови беременных с ЖДА выше, чем у беременных без признаков дефицита железа ($p < 0,05$ по всем указанным показателям).

Через 30 суток лечения препаратом железа установлено снижение концентрации ДК относительно исходного уровня на 14,74 \pm 2,56 усл.ед. (37,91%; $p < 0,001$)

Таблица 2
Динамика показателей перекисного окисления липидов ($M \pm m$)

Показатели	Этапы исследования	Группы обследованных	
		1-я (n=36)	2-я (n=31)
ДК, усл. ед.	I	38,88 \pm 5,44 $p_k < 0,05$	21,13 \pm 2,15
	II	24,14 \pm 4,53 $p_{1;12} < 0,001$	30,75 \pm 3,14 $p_1 < 0,001$
ТК, усл. ед.	I	0,27 \pm 0,03 $p_k < 0,05$	0,19 \pm 0,02
	II	0,26 \pm 0,03 $p_1 < 0,001$	0,15 \pm 0,02 $p_1 < 0,001$
ОШ, усл. ед.	I	40,22 \pm 4,20 $p_k < 0,05$	32,09 \pm 2,55
	II	24,89 \pm 3,98 $p_1 < 0,01$	17,99 \pm 2,10 $p_1 < 0,001$
I_{max}/S	I	0,12 \pm 0,01 $p_k < 0,05$	0,10 \pm 0,02
	II	0,09 \pm 0,01 $p_{1;12} < 0,001$	0,09 \pm 0,02 $p_1 < 0,001$

и, напротив, его повышение у пациентов контрольной группы на 9,62 \pm 1,79 усл.ед. (45,53%; $p < 0,001$ между 1 и 2-й группами). Кроме того, на фоне лечения изучаемым препаратом железа выявлено снижение концентрации ТК в сыворотке крови обследованной категории больных относительно исходного уровня на 0,01 \pm 0,001 усл.ед. (3,70%; $p < 0,001$), а в контрольной группе – на 0,04 \pm 0,002 усл.ед. (21,05%; $p < 0,001$). При этом различия между изменениями содержания ТК в 1 и 2-й группах были несущественными.

После курсового применения препарата «железа сульфат+кислота аскорбиновая» выявлено статистически значимое снижение и содержания ОШ по сравнению с результатами первого обследования на 15,33 \pm 1,55 усл.ед. (38,12%; $p < 0,01$). В контрольной группе указанный показатель также снизился на 14,10 \pm 1,44 усл.ед. (43,94%; $p < 0,001$). Различия между изменениями содержания ОШ в 1 и 2-й группах не являлись статистически значимыми (табл. 2).

В результате повторного исследования установлено также уменьшение показателя I_{max}/S относительно исходного уровня на 0,03 \pm 0,004 (25,00%; $p < 0,001$). В контрольной группе снижение I_{max}/S относительно исходной величины составило

0,01±0,001 (10,00%; $p<0,001$ между 1 и 2-й группами).

Таким образом, у беременных с ЖДА регистрируются более высокое исходное содержание NO, а также более высокая активность фактора Виллебранда по сравнению с таковыми у беременных без признаков железодефицита. С учетом широкого спектра эффектов NO, в частности его вазодилатирующих, антикоагулянтных и антиагрегантных свойств, способствующих нормализации микроциркуляции, можно предположить, что увеличение концентрации NO у беременных с ЖДА является проявлением компенсаторной реакции, направленной на улучшение метаболизма тканей в условиях гипоксии. Увеличение активности фактора Виллебранда может рассматриваться как проявление его защитной функции, а также как следствие изменения активности эндокринной системы [1]. При этом исходные концентрации диеновых и триеновых конъюгатов, а также оснований Шиффа в сыворотке крови женщин 1-й группы выше, чем у беременных без клинических и лабораторных признаков железодефицита, что согласуется с данными литературы о повышении активности процесса перекисного окисления липидов у больных ЖДА [3]. Одновременно с увеличением концентрации продуктов перекисного метаболизма у беременных с ЖДА повышается и активность антиоксидантной системы, о чем свидетельствует увеличение показателя I_{max}/S .

Препарат двухвалентного железа («железа сульфат+кислота аскорбиновая») через 30 суток применения снижает концентрацию NO в сыворотке крови беременных с ЖДА, повышая при этом уровень ЭТ (1-21) и активность фактора Виллебранда. Через 30 суток терапии отмечалось снижение концентрации первичных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов (диеновых конъюгатов) в сыворотке крови беременных с ЖДА, причем не только по сравнению с исходным уровнем, но и с контролем. Содержание триеновых конъюгатов и оснований Шиффа также снижалось относительно исходного уровня, однако статистически значимых различий с группой контроля при этом не выявлено. Следовательно, через 30 суток применения препарата «желе-

за сульфат+кислота аскорбиновая» оказывает ингибирующее действие на процесс ПОЛ, что подтверждается данными литературы [3]. При этом регистрируется снижение активности антиоксидантной системы. Стадийность изменения процесса ПОЛ и активности антиоксидантной системы при применении препаратов двухвалентного железа подтверждена данными экспериментальных исследований [6].

Изменения показателей, характеризующих состояние эндотелия, также имеют стадийный характер. Снижение концентрации NO, по-видимому, связано с тем, что через 30 суток терапии препаратом «железа сульфат+кислота аскорбиновая» происходит нормализация гематологических показателей и, следовательно, купирование анемического синдрома и уменьшение проявлений сидеропении. Повышение уровня ЭТ (1-21) и активности фактора Виллебранда может рассматриваться как следовая реакция активации ПОЛ на более ранних этапах введения указанного препарата.

Полученные результаты позволяют обосновать необходимость динамического контроля за показателями состояния эндотелия и перекисного окисления липидов в процессе применения препаратов железа, особенно у пациенток с ЖДА и сопутствующими заболеваниями, в частности сердечно-сосудистой системы, при которых отмечается дисфункция эндотелия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Головченко Ю.И., Трещинская М.А. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга // Украйн. Хімітерап. журн. – 2008. – № 1. (22). – С. 22–28.
2. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М., Зимаева Ю.О. Синдром хронической усталости // Врач. – 2009. – № 1. – С. 4–8.
3. Дворецкий Л.И., Заспа Е.А. Состояние процессов свободнорадикального перекисного окисления у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратом Сорбифер Дурулес // РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 17. – С. 1116–1119.
4. Желобов В.Г., Туев А.В., Некрутенко Л.А., Агафонов А.В. Метаболический модуль и функция эндотелия при железодефицитных анемиях // Росс. кардиол. журн. – 2005. – № 5. – С. 40–44.
5. Конторщикова К.Н. Перекисное окисление липидов в норме и патологии. – Н. Новгород, 2000. – 24 с.

6. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Соловьева Т.И. Динамика показателей перекисного окисления липидов при воздействии препарата двухвалентного железа по данным эксперимента // Совр. технол. в мед. – 2010. – № 2. – С. 17–21.
7. Кузьмина Е.Н., Нелюбин А.С., Щенникова М.К. Применение индуцированной ХЛ для оценок свободнорадикальных реакций в биологических субстратах // Биох. и биофиз. микробиол. – Горький, 1983. – С. 41–48.
8. Кулачев А.П. Методы и средства комплексного анализа данных. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Формум: инфра-М, 2006. – 512 с.
9. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиол. – 2005. – № 12. – С. 62–72.
10. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. – М.: Ньюдиамед, 2005. – 76 с.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Чубаров М.В. Комплексные антиоксиданты в профилактике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы // Росс. мед. вести. – 2004. – № 4. – С. 45–49.
12. Miller A.A., Budzyn K., Sobey C.G. Vascular dysfunction in cerebrovascular disease: mechanisms and therapeutic intervention // Clin. Sci. (London). – 2010. – Vol. 119(1). – P. 1–17.
13. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease // Physiol. Rev. – 2007. – Vol. 87(1). – P. 315–424.
14. Paredes P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2001. – Vol. 7(4). – P. 276–280.
15. Roy C.N., Enns C.A. Iron homeostasis: new tales from the crypt // Blood. – 2000. – Vol. 96(13). – P. 4020 – 4027.
16. Sakurai K., Sawamura T. Stress and vascular responses: endothelial dysfunction via lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1: close relationships with oxidative stress // J. Pharmacol. Sci. – 2003. – Vol. 91(3). – P. 182–186.

Поступила 27.09.10

ENDOTHELIAL STATUS AND LIPID PEROXIDATION IN THE TREATMENT OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN PREGNANT WOMEN

V.B. Kuzin, A.A. Ganenkov, L.V. Lovtsova, I.E. Okrut, A.L. Barsuk

Summary

Studied was the effect of the combination of ferrous sulfate + ascorbic acid on the indices of endothelial and lipid peroxidation in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. Established was the fact that this drug after 30 days of treatment reduces the concentration of nitric oxide, increases the level of endothelin and von Willebrand factor activity, and reduces the content of diene conjugates and the activity of the antioxidant system in blood serum of pregnant women with iron deficiency anemia.

Key words: iron deficiency anemia, iron drug preparations, endothelium state, lipid peroxidation.

УДК 616.5–005.3: 616.13.002–053.2–036.23

СЛУЧАЙ ЛИВЕДО-АНГИИТА В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Владимир Петрович Булатов, Динара Ильгизаровна Садыкова¹,
Светлана Александровна Сенек¹, Даля Амировна Бикмухаметова¹,
Малика Ахтюмовна Гильманова¹, Наталья Николаевна Фирсова²

¹Кафедра госпитальной педиатрии с курсом ПП и ПДО (зав. – проф. В.П.Булатов) Казанского государственного медицинского университета, ²Детская республиканская клиническая больница (главврач – Е.В. Карпухин), г. Казань, e-mail sadykovadi@mail.ru

Реферат

Описано редкое наблюдение ливедо-ангиита в детском возрасте. Приведены подробная характеристика этиологии, патогенеза, диагностика и лечение заболевания.

Ключевые слова: ливедо-ангиит, диагностика, дети.

Ангииты кожи (син. васкулиты кожи) – дерматозы, в клинической и патоморфологической симптоматике которых первоначальным и ведущим звеном является неспецифическое воспаление стенок дермальных и гиподермальных кровенос-

ных сосудов разного калибра. Термин “ливедо-ангиит”, согласно МКБ-10, номинирован как livedo (nnularis, racemosa, reticularis) R 23.1. Этиология и патогенез ангиитов кожи во многом остаются неясными. Утвердился взгляд на ангииты как патологию полизиологическую, но монопатогенетическую. В последние годы все большее распространение получила теория иммунокомплексного генеза ангиитов, связывающая их возникновение с повреждающим действием на сосудистую стенку осаждающихся из крови иммун-