

УДК 616-008.9:616.12:616.155.194.8

Е. В. Гончарова, А. В. Говорин

Читинская государственная медицинская академия
ул. Горького, 39 А, Чита, 672000, Россия
E-mail: gonchar_107@mail.ru

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА АДЕНИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ У БОЛЬНЫХ С АНЕМИЧЕСКОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИЕЙ

Изучено содержание АТФ, АДФ и АМФ в эритроцитах крови у 240 больных с железодефицитной анемией и миокардиодистрофией до лечения и после применения препаратов «Сорбифер», «Милдронат» и «Неоселен». У всех больных отмечено сниженное содержание АТФ более чем на 40 %, уровень АДФ был увеличен более чем на 20 и АМФ – на 36 %. После применения сорбифера, сорбифера и милдроната, сорбифера и неоселена содержание АТФ в эритроцитах крови увеличивалось в 1,7, а АДФ и АМФ уменьшалось более чем в 1,3 раза. Авторы считают, что применение сорбифера, милдроната и неоселена является патогенетически обоснованным у больных с железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, анемическая миокардиодистрофия, АТФ, АДФ, АМФ, сорбифер, милдронат, неоселен.

Изучение патогенеза поражения сердечно-сосудистой системы при хронической железодефицитной анемии по-прежнему остается актуальной проблемой [1–4]. Известно, что в развитии анемической миокардиодистрофии у этой категории больных наряду с электролитными, нейроэндокринными, иммунными нарушениями, изменениями процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты крови важную роль играют сдвиги в системе макроэргических фосфатов – АТФ, АДФ, АМФ [1; 3; 5–7]. Имеются работы, в которых показано снижение содержания АТФ в эритроцитах крови и повышение уровней АДФ, АМФ у больных с анемической миокардиодистрофией [1].

В настоящее время для коррекции метаболических нарушений, в том числе и сдвигов в системе макроэргических фосфатов, у больных с железодефицитной анемией применяют так называемую метаболическую терапию: рибоксин, цитохром-С, витамины группы В, С и Е, анаболические средства [1; 3; 8]. В литературе отсутствуют работы по применению у больных с анемической миокардиодистрофией препаратов селена, встречаются единичные исследования, изучающие применение милдроната у этой категории пациентов [3]. Этот препарат является структурным аналогом γ -бути-

робетаина; он восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения [9]. Средство применяется у пациентов с ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, дисгормональной дистрофией миокарда [9]. Неоселен – препарат селена, который входит в состав ферментов глутатионпероксидазы и глутатионредуктазы, применяется как антиоксидант у больных с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, эндемической селенодефицитной дилатационной кардиомиопатией, застойной кардиомиопатией [10–12]. Применение комбинированной терапии препаратом железа с метаболическим препаратом (милдронатом) и антиоксидантом неоселеном у больных с железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией, может благоприятно повлиять на обменные процессы в миокарде, в частности на показатели адениловых нуклеотидов.

Целью работы явилось исследование содержания адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных с железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией, на фоне изолированного применения препарата железа (сорбифера) и комбинированной терапии сорбифером

и милдронатом, а также сорбифером и неоселеном.

Материал и методы

Изучено содержание адениловых нуклеотидов (АТФ, АДФ и АМФ) в эритроцитах крови у 240 больных с хронической постгеморрагической железодефицитной анемией I–III степени тяжести, осложненной миокардиодистрофией, и у 15 практически здоровых лиц (контрольная группа). Средний возраст обследованных больных составил $40,5 \pm 11,7$ года. Средний уровень гемоглобина крови был $80,0 \pm 6,6$ г/л. Пациенты были разделены на три группы по степени тяжести анемии: 1-я – 43, 2-я – 97 и 3-я – 100 больных с I, II и III степенью анемии соответственно.

Всем больным проводили полное клинико-гематологическое обследование. Миокардиодистрофия той или иной стадии при железодефицитной анемии была диагностирована у всех пациентов на основании клинических и инструментальных критериев (ЭКГ, эхокардиография с проведением доплерографии) [2]. Содержание АТФ в эритроцитах крови определяли по методу П. М. Явербаума и соавт. [13], АДФ и АМФ в эритроцитах крови – по методике Н. Bergmeier [14].

У 20 пациентов с тяжелой степенью анемии указанные показатели оценивали повторно через один месяц на фоне лечения препаратом железа «Сорбифер Дурулес» (Egis, Венгрия) по 2 таблетки в сутки (или 200 мг Fe^{2+}). У 12 больных с тяжелой анемией содержание адениловых нуклеотидов исследовали повторно через один месяц комбинированной терапии сорбифером в той же дозе и милдронатом (по 2 капсулы 2 раза в сутки). У 12 пациентов с различной степенью анемии уровни макроэргов повторно оценивали через один месяц комбинированной терапии сорбифером в той же дозе и неоселеном (селенит натрия) в дозе 300 мкг/сутки (рег. удостоверение МЗ РФ № 000585/01-2001; пр-во ООО ЗНПЦ «ИСИНГА», Россия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0. Перед началом анализа вариационные ряды тестировались на нормальность. Во всех случаях распределе-

ние 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 вычисления критерия Ньюмена – Кейлса. Для анализа повторных измерений вычислялся парный критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$; в случае множественных сравнений уровень значимости подвергался коррекции с использованием поправки Бонферрони.

Результаты исследования и обсуждение

Установлено снижение содержания АТФ в эритроцитах крови во всех группах больных с железодефицитной анемией (ЖДА) по сравнению с контрольной ($p < 0,001$) (табл. 1). Так, у больных 1-й группы содержание АТФ составило 53,6, у пациентов 2-й группы – 54,6, у больных 3-й группы – 53,1 % от показателя группы контроля. При этом достоверных различий содержания АТФ в эритроцитах крови между группами пациентов не выявлено. Содержание АДФ в эритроцитах крови у больных с ЖДА, напротив, было увеличено по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 1). Так, уровень АДФ у больных 1, 2 и 3-й групп превышал аналогичный показатель в контрольной группе на 22,1, 27,4 и 29,5 % соответственно ($p < 0,05$). Содержание АМФ в эритроцитах больных также было увеличено и превышало показатель в контрольной группе на 41,7, 36,1 и 48,6 % соответственно ($p < 0,001$) (см. табл. 1). Достоверных различий содержания АДФ и АМФ в эритроцитах крови между группами больных также не выявлено. Отношение АТФ / АДФ было увеличено в 2,3 раза у больных 1-й и 2-й групп по сравнению с группой контроля и в 2,4 раза у больных 3-й группы ($p < 0,001$).

При повторном исследовании (через месяц) содержания адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у 20 больных с тяжелой степенью ЖДА, осложненной миокардиодистрофией, после лечения сорбифером выявлено увеличение уровня АТФ в 1,7 раза ($p < 0,001$) и уменьшение уровней АДФ в 1,3 ($p < 0,05$) и АМФ в 1,7 раза ($p < 0,001$)

Таблица 1. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных с ЖДА и миокардиодистрофией (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Больные с ЖДА		
		1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 97)	3-я группа (n = 100)
АТФ, ммоль/л	1,96 ± 0,28	1,05 ± 0,46*	1,07 ± 0,37*	1,04 ± 0,22*
АДФ, ммоль/л	0,95 ± 0,19	1,16 ± 0,18**	1,21 ± 0,28**	1,23 ± 0,32**
АМФ, ммоль/л	0,72 ± 0,23	1,02 ± 0,22*	0,98 ± 0,32*	1,07 ± 0,31*
АТФ / АДФ, ед.	2,06 ± 0,21	0,91 ± 0,23*	0,88 ± 0,19*	0,85 ± 0,14*

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных с ЖДА и миокардиодистрофией до и после лечения сорбифером (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Больные с ЖДА	
		До лечения (n = 20)	После лечения (n = 20)
АТФ, ммоль/л	1,96 ± 0,28	0,94 ± 0,30*	1,58 ± 0,23 ^s *
АДФ, ммоль/л	0,95 ± 0,19	1,28 ± 0,21**	0,96 ± 0,16 ^{ss}
АМФ, ммоль/л	0,72 ± 0,23	1,16 ± 0,24*	0,68 ± 0,25 ^s
АТФ / АДФ, ед.	2,06 ± 0,21	0,73 ± 0,23*	1,64 ± 0,18 ^s *

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой; ^s – $p < 0,001$, ^{ss} – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с группой больных до лечения.

Таблица 3. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных с ЖДА и миокардиодистрофией до и после лечения сорбифером и милдронатом (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Больные с ЖДА	
		До лечения (n = 12)	После лечения (n = 12)
АТФ, ммоль/л	1,96 ± 0,28	0,72 ± 0,16*	1,28 ± 0,43 ^s *
АДФ, ммоль/л	0,95 ± 0,19	1,33 ± 0,27**	1,05 ± 0,14 ^{ss}
АМФ, ммоль/л	0,72 ± 0,23	1,22 ± 0,26*	0,94 ± 0,16 ^{ss} **
АТФ / АДФ, ед.	2,06 ± 0,21	0,54 ± 0,23*	1,21 ± 0,35 ^s *

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой; ^s – $p < 0,001$, ^{ss} – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с группой больных до лечения.

(табл. 2). При этом отношение АТФ / АДФ возросло в 2,2 раза ($p < 0,001$).

После применения комплексной терапии сорбифером и милдронатом у 12 пациентов с тяжелой железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией, содержание АТФ в эритроцитах крови увеличилось в 1,8 раза ($p < 0,001$); уровни АДФ и АМФ, напротив, уменьшились в 1,3 ($p < 0,05$), а отношение АТФ / АДФ возросло в 2,2 раза ($p < 0,001$) (табл. 3).

При повторном изучении уровней адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у 12 пациентов с различной степенью анемии после лечения сорбифером и неоселеном также установлено увеличение уровня АТФ в 1,7 ($p < 0,001$) и уменьшение уровней АДФ в 1,4 ($p < 0,05$), АМФ в 1,7 раза ($p < 0,001$). Отношение АТФ / АДФ возросло в 2,4 раза ($p < 0,001$) (табл. 4).

Итак, у больных с ЖДА, осложненной миокардиодистрофией, имеются выраженные нарушения в системе адениловых нуклеотидов, проявляющиеся снижением содержания АТФ в эритроцитах крови и увеличением уровней АДФ, АМФ. При этом степень указанных сдвигов не зависит от степени тяжести анемии. Вероятно, это связано с тем, что при любой степени дефицита железа происходит нарушение включения элемента в гем и, как следствие, – снижение кислородтранспортной функции эритроцитов. В условиях гемической гипоксии, развивающейся у больных с ЖДА, нарушается соотношение процессов окисления глюкозы и свободных жирных кислот в сторону усиления гликолиза [1]. Снижение процессов β -окисления и этерификации жирных кислот приводит, в свою очередь,

Таблица 4. Содержание адениловых нуклеотидов в эритроцитах крови у больных с ЖДА и миокардиодистрофией до и после лечения сорбифером и неоселеном (M ± m)

Показатель	Контрольная группа (n = 15)	Больные с ЖДА	
		До лечения (n = 12)	После лечения (n = 12)
АТФ, ммоль/л	1,96 ± 0,28	0,87 ± 0,30*	1,47 ± 0,24 ^s *
АДФ, ммоль/л	0,95 ± 0,19	1,27 ± 0,25**	0,90 ± 0,09 ^{ss}
АМФ, ммоль/л	0,72 ± 0,23	1,14 ± 0,26*	0,66 ± 0,23 ^s
АТФ / АДФ, ед.	2,06 ± 0,21	0,69 ± 0,19*	1,63 ± 0,16 ^s *

Примечание: * – $p < 0,001$, ** – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой; ^s – $p < 0,001$, ^{ss} – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению с группой больных до лечения.

к нарушению образования АТФ в миокарде, поскольку жирные кислоты служат основным источником образования АТФ. Одновременно увеличивается концентрация АДФ и АМФ и соответственно снижается отношение АТФ / АДФ. Эти процессы обусловлены не повреждением органелл кардиомиоцитов, а изменением регуляции их работы и составляют сущность нарушений энергообеспечения при миокардиодистрофии [1].

Применение у больных с ЖДА, осложненной миокардиодистрофией, препарата железа «Сорбифер Дурулес» с длительным и равномерным высвобождением железа, вероятно, привело к быстрому насыщению организма данным элементом, устранению гемической гипоксии и усилению процессов окисления жирных кислот в миокарде. Это, по-видимому, способствовало увеличению образования АТФ в кардиомиоцитах и уменьшению количества АДФ, АМФ. В нашем исследовании у больных анемической миокардиодистрофией после лечения сорбифером содержание АТФ в эритроцитах крови, рассматриваемых как модель кардиомиоцитов [15], увеличилось в 1,7 раза, при этом отношение АТФ / АДФ возросло в 2,2 раза.

Сочетание терапии сорбифером с метаболическим препаратом милдронатом у больных анемической миокардиодистрофией, возможно, позволило усилить антигипоксическое действие сорбифера за счет способности милдроната в условиях тканевой гипоксии активировать альтернативные механизмы образования, транспорта и утилизации энергии за счет гликолиза и предотвращать нарушения транспорта

АТФ от митохондрий к местам его утилизации [9]. После такой комбинированной терапии содержание АТФ в эритроцитах крови у больных с анемической миокардиодистрофией увеличилось в 1,8, а отношение АТФ / АДФ в 2,2 раза.

Комбинированное лечение сорбифером и неоселеном пациентов с железодефицитной анемией различной степени тяжести, осложненной миокардиодистрофией, также эффективно повлияло на повышение уровня АТФ в эритроцитах крови – в 1,7 и отношение АТФ / АДФ – в 2,4 раза. Неоселен как антиоксидант, вероятно, снижает интенсивность процессов липопероксидации в клетках миокарда, вследствие чего уменьшается детергентное действие продуктов перекисного окисления липидов на мембраны митохондрий и увеличивается образование АТФ в кардиомиоцитах.

Заключение

У больных с железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией, независимо от степени тяжести анемии выявлены нарушения в системе адениловых нуклеотидов, проявляющиеся снижением содержания АТФ в эритроцитах крови и увеличением уровней АДФ, АМФ. Для коррекции указанных сдвигов у пациентов с анемической миокардиодистрофией патогенетически обосновано применение железосодержащего препарата сорбифера либо комбинированной терапии сорбифером и милдронатом, сорбифером и неоселеном. Применение указанных схем лечения у данной категории больных позволяет улучшить показатели системы адениловых нуклеотидов.

Список литературы

1. Василенко В. Х. и др. Миокардиодистрофия / В. Х. Василенко, С. Б. Фельдман, Н. К. Хитров. М., 1989.
2. Волков В. С., Кириленко Н. П. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных железодефицитной анемией (по данным 8-летних наблюдений) // Гематол. и трансфузиол. 1996. Т. 41, № 4. С. 12–15.
3. Зюбина Л. Ю. Патогенез, клиника, диагностика и лечение висцеральных поражений при железодефицитных состояниях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2000.
4. Клинико-функциональная характеристика сердца при железодефицитной анемии / Л. Ю. Зюбина, С. В. Третьяков, М. И. Лосева, Л. А. Шпагина // Терапевт. архив. 2002. № 6. С. 66–69.
5. Кириленко Н. П., Парамонова И. В. Липиды эритроцитов и ишемия миокарда у больных железодефицитной анемией // Кардиология. 1995. № 2. С. 48–50.
6. Лосева М. И., Шпагина Л. А. Особенности метаболизма эритроцитов при дефиците железа различной степени тяжести // Гематол. и трансфузиол. 1989. № 7. С. 16–18.
7. Сафуанова Г. Ш. и др. Комплексная оценка состояния иммунной системы и ряда цитокинов у больных железодефицитной анемией / Г. Ш. Сафуанова, В. И. Никуличева, А. Б. Бакиров // Клин. лаб. диагностика. 2004. № 1. С. 24–35.
8. Воробьев П. А. Анемический синдром в клинической практике. М., 2001.
9. Окороков А. Н. Лечение болезней внутренних органов: Практ. рук.: В 3 т. Минск; Витебск, 1997. Т. 3, кн. 1.
10. Барабой В. А. Биологические функции, метаболизм и механизм действия селена // Успехи совр. биол. 2004. Т. 124, № 2. С. 157–168.
11. Селен в медицине и экологии / Н. А. Голубкина, А. В. Скальный, Я. А. Соколов, Л. Ф. Щелкунов. М., 2002.
12. Хышиктуев Б. С. и др. Исследование препарата неоселен в комплексной терапии железодефицитных анемий у детей / Б. С. Хышиктуев, О. Г. Максимова, Т. И. Баранова // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2003. № 6. С. 107–109.
13. Явербаум П. М., Издебская Л. И. Методика определения АТФ в эритроцитах // Лаб. дело. 1986. № 1. С. 32–34.
14. Bergmeyer H. U. Methods of enzymatic analysis. Weinheim, 1965.
15. Стрюк Р. И., Длусская И. Г. Прогностическая роль адренорецепции клеточных мембран в развитии гипертрофии левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Кардиология. 2001. № 4. С. 44–48.

Материал принят в печать 15.11.2006

E. V. Goncharova, A. V. Govorin

The correction of adenine nucleotides metabolism violations in patients with anemia cardiomyopathy

The aim of investigation was to evaluate ATP, ADP and AMP concentrations in erythrocytes in 240 patients with iron deficiency anemia, complicated with cardiomyopathy before treatment and after course of Sorbifer Durules, Mildronat and Neoselenium. In all patients with anemia cardiomyopathy ATP concentration was more than 40 % lower, ADP concentration was more than 20 % higher, AMP concentration was more than 36 % higher. After course of Sorbifer Durules, Sorbifer Durules and Mildronat, Sorbifer Durules and «Neoselenium» treatment ATP concentration in erythrocytes increased in 1,7, but ADP and AMP levels became lower than in 1,3. The usage of Sorbifer Durules, Mildronat, and Neoselenium is pathogenically grounded treatment in patients with iron deficiency anemia, complicated with cardiomyopathy.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia cardiomyopathy, ATP, ADP, AMP, Sorbifer Durules, Mildronat, Neoselenium.