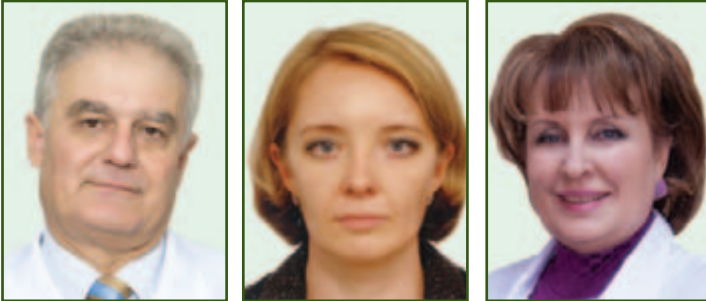




УДК 546.23/616.391:616.3:616-08-039.74



СТЕПАНОВ Ю.М.<sup>1</sup>, КОСИНЬСКА С.В.<sup>2</sup>, ЧУХРІЄНКО Н.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпропетровськ

<sup>2</sup>ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

## ОЦІНКА ДЕФІЦИТУ СЕЛЕНУ ТА ЙОГО ЛІКУВАННЯ ЗА ДОПОМОГОЮ ПРЕПАРАТУ ЦЕФАСЕЛЬ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЧНУ ПАТОЛОГІЮ

**Резюме.** У статті наведено дані щодо дослідження дефіциту селену у хворих на хронічний гастрит, хронічний панкреатит, хронічний гепатит, неспецифічні запальні захворювання кишечника. Установлено, що дефіцит селену серед хворих спостерігався приблизно в 40 % випадків. У переважній більшості гастроентерологічних хворих із дефіцитом селену спостерігалися порушення антиоксидантної системи, хоча не простежувалось однозначної характерної зміни. Наведені дані ефективності лікування препаратом селеніту натрію Цефасель, що швидко коригує рівень селену та має добру переносимість.

### Актуальність теми

Захворювання шлунково-кишкового тракту вважаються поліетіологічними. Незважаючи на встановлене значення інфекційних (бактеріальних, вірусних), аутоімунних, аліментарних та інших фізичних, хімічних та біологічних агентів, останнім часом все більша увага приділяється ролі інших компонентів взаємозв'язку макроорганізму з зовнішньою середою. Одним з актуальних факторів є мікроелементні порушення, зокрема обміну селену.

Мікроелемент селен відноситься до незамінних (есенціальних) харчових факторів, адекватне надходження якого необхідне для антиоксидантного захисту клітинних мембран, імунних реакцій організму та інших біологічних процесів [1, 10, 11, 14]. Селен є активним учасником антиоксидантної системи, його дефіцит може викликати порушення в антиоксидантній системі у хворих на хронічні захворювання, що є додатковим фактором ураження мембран клітин, та посилювати ураження органа [8, 12]. Продовжують вивчати його роль у розвитку патології різних органів та систем, у тому числі при

патології шлунково-кишкового тракту, найбільш досліджена роль селену при патології печінки [13, 14]. Селен чинить захисну дію при токсичних ураженнях, його дефіцит робить толерантним клітини гепатоцелюлярної карциноми [7]. Менше вивчені його взаємозв'язки при іншій патології шлунково-кишкового тракту.

**Мета дослідження** — оцінка дефіциту селену та його корекція за допомогою препарату селеніту натрію Цефасель у хворих гастроентерологічного профілю.

### Матеріали та методи дослідження

Для оцінки наявності та значимості дефіциту селену вивчено його концентрацію в сироватці крові в здорових і хворих на різну гастроентерологічну патологію. У цій частині дослідження взяли участь 25 здорових осіб та 75 хворих із гастроентерологіч-

© Степанов Ю.М., Косинська С.В., Чухрієнко Н.Д., 2015

© «Гастроентерологія», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

ною патологією, із них 26 — із хронічним панкреатитом, 25 — із неспецифічними запальними захворюваннями кишечника (НЗК), 24 — із хронічним гастритом.

У другій частині дослідження, в якій оцінювали ефективність лікування Цефаселем, брали участь 35 хворих на гастроентерологічну патологію, із них 16 — на хронічний атрофічний гастрит, 11 — на неспецифічні запальні захворювання кишечника (9 — неспецифічний виразковий коліт, 2 — хвороба Крона), 8 — на хронічний гепатит С, із них 2 — з компенсованим цирозом печінки.

Для встановлення діагнозу використовувались загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи дослідження. Серед клінічних методів проводилась оцінка больового та диспептичного синдрому. Лабораторні методи дослідження включали загальноклінічні аналізи: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (загальний білірубін, прямий білірубін, АЛТ, АСТ, глюкоза, амілаза), амілаза сечі до та після лікування, копрограма. Виявлення патології біліарного тракту, підшлункової залози, печінки проводилось за допомогою стандартного ультразвукового дослідження — скринінгового доступного методу. Візуальна оцінка та діагностика патології гастродуоденальної зони проводилась шляхом гастроскопії за допомогою гастродуоденоскопа Olympus. Для підтвердження атрофічних змін проводилась морфологічна діагностика біоптатів шлунка до та через 3 міс. після лікування. У хворих із патологією кишечника проводилися колоноскопія з біопсією, іригографія.

Також для оцінки дефіциту селену та його корекції до та після лікування визначали рівень селену в сироватці крові. Кількість селену досліджували методом атомно-абсорбційної спектроскопії за допомогою аналізатора Perkin Elmer Zeeman AAS +4110 із використанням реагентів фірми Th. Geyer і сироваткових контролів фірми Recipro. Забір крові проводили натще вранці, з 8:00 до 9:30. До того ж лабораторна норма за стандартом методики становила 74,0–139,0 мкг/л.

Після обстеження хворих оцінювали згідно з критеріями включення та виключення. До критеріїв включення належали: вік 18–65 років, підтверджений діагноз хронічного гастриту, неспецифічного виразкового коліту або хвороби Крона, хронічного панкреатиту, хронічного гепатиту, а також на етапі включення в лікувальну програму підтверджений аналізом дефіцит селену. Хворі могли мати поєднану гастроентерологічну патологію: хронічний гастрит, виразкову хворобу, хронічний холецистит, хронічний гепатит, хронічний панкреатит. Виключали з дослідження хворих, які мали інший вік, гормональну патологію — гіпотиреоз, цукровий діабет, тяжку супутню патологію, печінково-ниркову, серцеву недостатність, психічні захворювання.

З метою виявлення взаємозв'язків рівня селену та стану антиоксидантної системи проводили

визначення показників глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду, церулоплазміну [3, 5] у хворих до та після лікування Цефаселем.

Хворим призначався щодня препарат Цефасель по 100 мг 2 рази упродовж 1 міс.

Оцінку отриманих даних проводили за допомогою програми статистики StatPlus 2009 Professional й електронних таблиць Excel.

## Результати дослідження

Дослідження рівня селену показало, що середнє значення вмісту селену в здорових дорівнювало (75,08 ± 14,28) мкг/л (mean ± SD, середнє значення ± стандартне відхилення), із мінімальним значенням 50,5 мкг/л і максимальним значенням 101,0 мкг/л. Медіана даних становила 74,4 мкг/л, мода не визначалась, ексцес становив –0,527, асиметричний ексцес — +0,362. Частота селенодефіциту в групі здорових становила 44,0 %.

Для подальшої оцінки та адекватного застосування методів статистики важливо було оцінити нормальність розподілу отримуваних даних. Для перевірки нормальності даних використані критерій Шапіро — Уїлка (становив 0,94 при значимості 0,276), критерій Колмогорова — Смирнова (0,136 при значущості 0,154), що показали нормальність розподілу такого показника, як рівень селену сироватки крові.

Середній вміст селену в здорових жінок становив (75,64 ± 15,40) мкг/л, а в чоловіків — (73,30 ± 10,96) мкг/л, отже, результати не відрізнялися залежно від статі (p > 0,05), що може свідчити про відсутність впливу статі на рівень селену.

При оцінці дефіциту селену в пацієнтів були отримані такі результати.

Середнє значення рівня селену в пацієнтів із хронічним панкреатитом становило (76,88 ± 13,64) мкг/л (mean ± SD, середнє значення ± стандартне відхилення) із мінімальним значенням 55,8 мкг/л і максимальним значенням 102,0 мкг/л. Медіана даних становила 74,15 мкг/л, мода — 66. При порівнянні зі здоровими особами рівень селену у хворих із панкреатитом не відрізнявся від здорових (p = 0,65 — при двосторонньому розподілі, p = 0,322 — при односторонньому розподілі). Частота селенодефіциту у хворих на панкреатит досягла 46,2 %, тобто не відрізнялася від здорових (p > 0,05).

Середнє значення рівня селену в пацієнтів із хронічним гастритом становило (83,80 ± 15,45) мкг/л (mean ± SD, середнє значення ± стандартне відхилення) із мінімальним значенням 57,0 мкг/л і максимальним значенням 129,0 мкг/л. Медіана даних становила 85,5 мкг/л, мода не визначалась. Селенодефіцит спостерігався в 5 із 24 осіб, тобто лише в 20,8 % (p < 0,01). При аналізі причин, що дали таку розбіжність даних, з'ясовано, що включалися хворі на різні форми гастриту: як на неатрофічний, асоційований із *Helicobacter pylori*, так і атрофічний, асоційований чи неасоційований із

**Таблиця 1 — Характеристика больового синдрому в обстежених хворих**

Локалізація болю	Абсолютна кількість	Відносна кількість, %
Епігастрій	15	42,9
Праве підребер'я	11	31,4
Ліве підребер'я	8	22,9
За ходом кишечника	18	51,4

*Helicobacter pylori*, гастрит. Є дані, що персистенція хелікобактерної інфекції може супроводжуватися реактивним підвищенням рівня селену, тоді як при появі атрофії рівень селену, навпаки, знижується [9]. Якщо відокремити хворих тільки з атрофічним нехелікобактерним гастритом (11 осіб), то серед них низький рівень селену спостерігався в 4 випадках, тобто в 36,4 %, що не відрізнялось від частоти селенодефіциту здорових осіб.

Середнє значення рівня селену в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника становило ( $73,93 \pm 14,34$ ) мкг/л (mean  $\pm$  SD, середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення) із мінімальним значенням 46,4 мкг/л і максимальним значенням 101,0 мкг/л. Медіана даних становила 85,5 мкг/л, мода не визначалась. Проте частота селенодефіциту була такою ж, як у групі здорових — 44,0 % ( $p > 0,05$ ). За середнім рівнем показник селену у хворих на ХЗЗК не відрізнявся від здорових (відповідно  $p = 0,77$  — при двосторонньому розподілі,  $p = 0,388$  — при односторонньому розподілі).

Таким чином, як у здорових, так і у хворих досить часто відзначався дефіцит селену, склавши біля 40 %. Проте інтерпретація даних ускладнюється виявленими біуритмологічними особливостями рівня селену [4].

На наступному етапі дослідження проведена оцінка ефективності корекції селенодефіциту препаратом Цефасель.

До лікування больовий синдром спостерігався в 98 % хворих (табл. 1).

Диспептичні скарги до лікування спостерігалися в 100 % хворих, зокрема нудота (28,6 %), печія (22,9 %), відрижка (68,6 %), блювання (11,4 %), здуття (62,9 %), поноси (37,1 %), запори (31,4 %).

Суб'єктивні дані хворих супроводжувалися типовими даними клінічного, лабораторного та інструментального дослідження, характерними для вказаних захворювань.

До лікування середній рівень селену у всіх хворих був зниженим (критерій включення) та ста-

новив у групі хворих на хронічний атрофічний гастрит ( $70,0 \pm 3,8$ ) мкг/л, у групі гепатиту — ( $65,0 \pm 5,8$ ) мкг/л, у групі НЗЗК — ( $67,0 \pm 4,4$ ) мкг/л, не відрізнявся залежно від діагнозу між групами ( $p > 0,05$ ).

Оцінка стану антиоксидантної системи показала, що до лікування в більшості хворих спостерігалися різноманітні порушення.

За показником глутатіонпероксидази у більшості хворих (26 — 74,3 %) спостерігалися нормальні значення. Лише в 8,6 % — знижені, тоді як у 17,1 % — підвищені показники глутатіонпероксидази.

Малоновий діальдегід підвищений спостерігали в 34,3 %, нормальний — у 65,7 %, зниженого не відмічено.

Ще більша розбіжність була за церулоплазміном. У частини хворих (11 — 31,4 %) було підвищення, у частини (5 — 14,3 %) зниження церулоплазміну, у решти (19 — 54,3 %) — нормальний рівень.

Проведена оцінка кореляції кожного показника — глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду, церулоплазміну — з рівнем селену. Не виявлено значимих кореляцій, відповідно коефіцієнти кореляції становили 0,09;  $-0,03$ ; 0,29 ( $p > 0,05$ ).

Не помічено тенденції до односпрямованих змін антиоксидантної системи, проте зміни одного з показників антиоксидантної системи серед 3 визначених (глутатіонпероксидаза, церулоплазмін, малоновий діальдегід) відмічено у переважній більшості — 82,9 %, 2 показників — у 2 (5,7 %) хворих. Тобто у більшості (88,6 %) спостерігалися відхилення від норми за тим чи іншим показником. Усі нормальні показники антиоксидантної системи відмічено лише в 11,4 % хворих.

Таким чином, дефіцит селену може бути пов'язаний із змінами в антиоксидантній системі.

Після лікування в обстежених хворих виявлена така картина.

Комплексне лікування призвело до купірування основних скарг та клінічних проявів захворювання.

На фоні лікування Цефаселем нормалізувався рівень селену в усіх випадках, склавши в середньому (35 хворих) після 1 міс. лікування ( $106,30 \pm 17,92$ ) мкг/л (табл. 2).

Таким чином, у всіх хворих дефіцит селену коригувався вказаним курсом селенотерапії, сягаючи рівня близько 105–110 мкг/л, із мінімальним значенням 101 мкг/л та максимальним значенням 129 мкг/л, хоча оптимальним рівнем забезпеченості вважають концентрацію селену в плазмі крові на рівні 115–120 мкг/л [1, 2]. Але в літературі описано про-

**Таблиця 2 — Рівень селену до та після лікування препаратом Цефасель**

Група хворих	Рівень селену, мкг/л		Вірогідність різниці
	До лікування	Після лікування	
Хворі на хронічний гастрит	$70,0 \pm 3,8$	$109,70 \pm 18,32$	$p < 0,001$
Хворі на хронічний гепатит	$65,0 \pm 5,8$	$104,50 \pm 20,47$	$p < 0,001$
Хворі на НЗЗК	$67,0 \pm 4,4$	$108,20 \pm 16,84$	$p < 0,001$

**Таблиця 3 — Динаміка показників антиоксидантної системи на фоні лікування Цефаселем**

Показник антиоксидантної системи	До лікування	Після лікування	Вірогідність різниці
Глутатіонпероксидаза	80,2 ± 7,8	73,0 ± 11,8	p > 0,05
Малоновий діальдегід	2,29 ± 0,48	2,48 ± 0,70	p > 0,05
Церулоплазмін	300,3 ± 43,3	290,2 ± 35,9	p > 0,05

блеми й передозування препаратів селену, особливо неорганічних форм, якою є селеніт натрію [1, 6], тому важливо, за нашими результатами, що в жодного хворого рівень селену не перевищував нормальні показники при дозуванні 100 мг 2 рази, ця доза є безпечною. Більші дози, що пропонуються, — 100 мг 3 рази — вимагають окремих досліджень.

Складними для інтерпретації виявилися дані щодо змін антиоксидантної системи (табл. 3). За середніми цифрами показники були в межах норми до лікування та залишилися такими після нього.

Для оцінки впливу селену на атрофічні зміни шлунка проведена морфологічна діагностика біоптатів шлунка. Морфологічна картина через 3 міс. після лікування показала відсутність змін у негативний бік. Як до лікування, так і після лікування в біоптатах відмічено ознаки атрофії слизової шлунка, без помітних змін. Після курсового лікування зменшилась активність запалення у всіх хворих.

Побічних ефектів на фоні лікування Цефаселем не відмічено. Цефасель мав добру переносимість у дозуванні 100 мг 2 рази на день.

Таким чином, гастроентерологічні хворі нерідко потребують корекції селенодефіциту, що досягається ефективним та безпечним застосуванням препарату Цефасель.

## Висновки

1. Дефіцит селену в гастроентерологічних хворих зустрічається приблизно в 40 % випадків незалежно від патології.

2. У переважної більшості гастроентерологічних хворих із дефіцитом селену спостерігаються порушення антиоксидантної системи, що мають різноспрямований характер. Відхилення кожного з показників глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду, церулоплазміну відмічаються як у бік підвищення, так і зменшення. Нормальні показники відмічено лише в 11,4 % хворих.

3. На фоні лікування хворих із дефіцитом селену Цефаселем протягом 1 міс. у дозі 100 мг × 2 рази в 100 % випадків відбувалася корекція показника селену до нормальних значень ((106,30 ± ± 17,92) мкг/л). Таким чином, Цефасель є ефективним засобом корекції селенодефіциту, що швидко коригує рівень селену та має добру переносимість.

## Список літератури

1. Гмошинский И.В. Минеральные вещества в питании человека. Селен: всасывание и биодоступность / И.В. Гмошин-

ский, В.К. Мазо // *Вопр. питания.* — 2006. — Т. 75, № 5. — С. 15-21.

2. Голубкина Н.А. Селен в питании. Растения, животные, человек / Н.А. Голубкина, Т.Т. Папазян. — М.: Печатный год, 2006. — 255 с.

3. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: В 2 т. / В.С. Камышиников. — Минск: Беларусь, 2009. — Т. 2. — 465 с.

4. Степанов Ю.М. Особенности содержания селена в сыровотке крови у здоровых лиц / Степанов Ю.М., Косинская С.В., Белицкий В.В. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* — 2013. — № 5. — С. 97.

5. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб, що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС: Метод. рекомендації / Л.М. Овсянникова, С.М. Альохіна, О.В. Дробінська та ін. — К.: Чорнобильінтерінформ, 1999. — 18 с.

6. Оценка биодоступности органической и неорганической форм селена в опытах на растущих крысах / С.Н. Зорин, В.В. Печева, А.В. Бучанова и др. // *Вопросы питания.* — 2008. — Т. 77, № 6. — С. 72-74.

7. Acquired tolerance of hepatocellular carcinoma cells to selenium deficiency: a selective survival mechanism? / M.B. Irmak, G. Ince, M. Ozturk, R. Cetin-Atalay // *Cancer. Res.* — 2003. — Vol. 63, № 20. — P. 6707-6715.

8. Oxidative stress in chronic hepatitis C: not just a feature of late stage disease / S.K. Jain, P.W. Pemberton, A. Smith et al. // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 36, № 6. — P. 805-811.

9. Plasma and Gastric Tissue Selenium Levels in Patients with Helicobacter pylori Infection / Üstündağ, M.D. Yücel, Boyacıoğlu, M.D. Sedat // *J. of Clinical Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 32, Is. 5. — P. 405-408.

10. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease / T. Himoto, H. Yoneyama, K. Kurokohchi et al. // *Nutr. Res.* — 2011. — Vol. 31, № 11. — P. 829-835.

11. Selenium is a modulator of circadian clock that protects mice from the toxicity of a chemotherapeutic drug via upregulation of the core clock protein, BMAL1 // Y. Hu, M.L. Spengler, K.K. Kuropatwinski et al. // *Oncotarget.* — 2011, Dec. — 2(12). — 1279-90.

12. Selenium, glutathione and glutathione peroxidases in blood of patients with chronic liver diseases / J. Czuczejko, B.A. Zachara, E. Staubach-Topczewska et al. // *Acta Biochim. Pol.* — 2003. — Vol. 50, № 4. — P. 1147-54.

13. The possible role of selenium concentration in hepatitis B and C patients / M.S. Khan, S. Dilawar, I. Ali, N. Rauf // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2012, Mar-Apr. — 18(2). — 106-10.

14. Trace elements in viral hepatitis / A. Kalkan, V. Bulut, S. Avci et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* — 2002. — Vol. 16, № 4. — P. 227-30.

Получено 20.09.15 ■

Степанов Ю.М.<sup>1</sup>, Косинская С.В.<sup>2</sup>, Чухриенко Н.Д.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепропетровск

<sup>2</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

### ОЦЕНКА ДЕФИЦИТА СЕЛЕНА И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ С ПОМОЩЬЮ ПРЕПАРАТА ЦЕФАСЕЛЬ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

**Резюме.** В статье приведены данные по исследованию дефицита селена у больных хроническим гастритом, хроническим панкреатитом, хроническим гепатитом, неспецифическими воспалительными заболеваниями кишечника. Установлено, что дефицит селена среди больных наблюдался примерно в 40 % случаев. У подавляющего большинства гастроэнтерологических больных с дефицитом селена наблюдались нарушения антиоксидантной системы, хотя не прослеживалось однозначного характерного изменения. Приведены данные эффективности лечения препаратом селенита натрия Цефасель, который быстро корректирует уровень селена и имеет хорошую переносимость.

Stepanov Yu.M.<sup>1</sup>, Kosynska S.V.<sup>2</sup>, Chukhriienko N.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk

<sup>2</sup>State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

### EVALUATION OF SELENIUM DEFICIENCY AND ITS TREATMENT USING CEFASEL IN PATIENTS WITH GASTROENTEROLOGICAL DISEASES

**Summary.** The article presents research data on selenium deficiency in patients with chronic gastritis, chronic pancreatitis, chronic hepatitis, nonspecific inflammatory bowel diseases. It was found that selenium deficiency in patients was observed in approximately 40 % of cases. The vast majority of patients with gastrointestinal diseases and selenium deficiency had violations of the antioxidant system, although the unique characteristic changes were not observed. The findings about the efficacy of treatment with cefasel, sodium selenite preparation, which quickly adjusts the level of selenium and has a good tolerability, are presented.