

УДК 661.155.194+616.3-08:615

Эффективность препарата глобиген при железодефицитной анемии у больных с заболеваниями органов пищеварения

Е.И. Григоренко, М.Я. Киселева

Крымский Государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: железодефицитная анемия, заболевания органов пищеварения, лечение

Проблема диагностики и особенно лечения железодефицитной анемии (ЖДА) является весьма актуальной на сегодняшний день и изучается не только гематологами, но и врачами других специальностей. Интерес к этому патологическому процессу обусловлен, прежде всего, его высокой распространенностью. По данным ВОЗ дефицит железа определяется приблизительно у каждого четвертого жителя планеты и около 600 млн чел. в мире страдает ЖДА. В экономически развитых странах процент этот гораздо ниже. В Украине и России частота ЖДА приближается к таковой в странах третьего мира. Причем, если заболеваемость у мужчин в промышленно

развитых регионах составляет 15-20%, то у женщин она достигает 30-50% [9], а у детей до 2-х лет регистрируется в 30% случаев. Кроме того, ЖДА составляют около 80% всех анемий [3,6,7].

В организме взрослого человека содержится 4-4,5 г железа. Различают клеточное железо, внеклеточное железо и железо запасов.

- Клеточное железо составляет значительную часть от общего количества железа в организме, участвует во внутреннем обмене железа и входит в состав гемосодержащих соединений (гемоглобина, миоглобина, ферментов, например, цитохромов, каталаз, пероксидазы), негемовых ферментов (например, НАДН-дегид-

рогеназы), металлопротеинов (например, аконитазы).

- Внеклеточное железо. К нему относят свободное железо плазмы и железосвязывающие сывороточные белки (трансферрин, лактоферрин), участвующие в транспорте железа.

- Железо запасов находится в организме в виде двух белковых соединений - ферритина и гемосидерина - с преимущественным отложением в печени, селезенке и мышцах и включается в обмен при недостаточности клеточного железа.

При нормальном сбалансированном питании в организм человека поступает 15-20 мг железа в день, из которых абсорбируется от 5 до 10%. Абсорбция увеличива-

ется до 25% при дефиците железа

Различают 3 стадии дефици- энтерологи в своей практической

Таблица 1

Лабораторные показатели для дифференциальной диагностики ЖДА

Вид анемии	Средний объем эритроцитов	Кэфф. вариации объема эритроцитов	Концентрация ферритина	Отложения гемосидерина в костном мозге	Уровень сывороточного железа	ОЖСС	Уровень гемоглобина
ЖДА	Снижен	Повышен	Снижена	Отсутствуют	Снижен	Повышена	Любой
Анемия, обусловленная хроническими или воспалительными заболеваниями	Нормальный или снижен	Нормальный или повышен	Повышена или нет	Отсутствуют	"	Снижена или нет	Редко ниже 90 г/л
Сидеробластная анемия	Нормальный	Нормальный или повышен	Повышена	Имеются	Повышен	нет	любой
Талассемия	Снижен	Нормальный	нет	Отсутствуют		нет	любой

в организме. Большая часть железа, поступающего извне, всасывается в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах тощей кишки. Процент усвоения железа организмом зависит и от химического строения вещества, в состав которого он входит. Так, железо гема (мясные продукты, рыба, птица) всасывается на 20-50%, негемная форма железа (зерновые, овощи, молочные продукты) адсорбируется слабее, усваиваясь примерно на 5%. На этот процесс влияет множество факторов. Клиническое значение имеют повышение абсорбции в присутствии аскорбиновой кислоты и снижение - при наличии острого и хронического воспаления. За день взрослый мужчина теряет в среднем 1 мг железа (с мочой, калом, потом и т.д.), женщина - 2 мг (с учетом ежемесячных потерь). При беременности расход железа возрастает до 3-4 мг в день. Очевидно, что абсорбция железа лишь покрывает его обычный ежедневный расход, а в случае повышенного расхода (беременность, патологическая кровоточивость и т.д.) баланс железа становится отрицательным.

Итак, ЖДА - это клинико-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, развивающегося на фоне различных патологических (физиологических) процессов, и проявляющихся признаками анемии и сидеропении.

та железа [4]:

1) предлатентный дефицит железа - уменьшение запасов железа в тканях организма без уменьшения концентрации сывороточного железа;

2) латентный дефицит железа - истощение запасов железа в депо при сохранении концентрации гемоглобина в периферической крови выше нижней границы нормы;

3) железodefицитная анемия - снижение концентрации гемоглобина в периферической крови ниже физиологических величин.

В основе развития ЖДА лежат разнообразные причины, среди которых основное значение имеют следующие:

√ неполноценная диета (особенно у новорожденных и детей младшего возраста);

√ нарушение всасывания в кишечнике;

√ хронические/рецидивирующие кровопотери из различных органов и тканей;

√ повышенная потребность в железе (беременность, лактация, интенсивный рост);

√ нарушение транспорта железа;

√ внутрисосудистый гемолиз с гемоглобинурией.

Каждая из указанных причин характерна для определения контингента больных и встречается в соответствующих клинических ситуациях. Но, пожалуй, гастро-

деятельности сталкиваются с ЖДА наиболее часто. Основными причинами, приводящими к формированию ЖДА при патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и гепато-билиарной системы, являются [5,8]:

- заболевания печени и портального тракта, при которых развивается постгеморрагическая ЖДА (синдром Бадда-Киари с кровотечениями из расширенных вен пищевода; цирроз печени и внепеченочная портальная гипертензия, осложненные кровотечениями из вен пищевода, желудка и геморроидальных узлов);

- заболевания ЖКТ, проявляющиеся хроническими кровотечениями, в результате чего развивается хроническая постгеморрагическая ЖДА (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, рак желудка и кишечника, рак пищевода, эрозивный эзофагит и гастрит, диафрагмальная грыжа, дивертикулез и полипоз кишечника, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, абдоминальная форма геморрагического васкулита, геморрой, трещины прямой кишки, ангиомы и телеангиэктазии ЖКТ);

- заболевания ЖКТ, протекающие с нарушением всасывания железа и формированием хронической ЖДА (резекция значительной части тонкого кишечника, хронический энтерит, целиакия, амилоидоз кишечника и другие заболевания, приводящие к синд-

Микроэлементы, улучшающие кроветворение

Микроэлемент	Механизм биологического действия	Суточная потребность	Продукты, богатые микроэлементом
Медь	* входит в состав окислительных ферментов цитохромоксидазы и дифенолоксидазы * стимулирует синтез гемоглобина, превращение ретикулоцитов в эритроциты	2 - 3 мг	* зерновые (пшеница, рожь, овес, ячмень) * крупы (гречневая, овсяная, перловая) * бобовые (горох, фасоль) * грибы * ягоды (земляника, клубника, клюква, черная смородина, арбуз) * почки, печень, говядина
Марганец	* влияет на эритропоэз и образование гемоглобина * стимулирует окислительные процессы в клетках крови	5 - 7 мг	* зерновые (пшеница, рожь, овес, ячмень) * крупы (гречневая, овсяная, перловая) * бобовые (горох, фасоль) * зелень (петрушка, щавель, укроп, шпинат) * овощи (свекла, тыква) * ягоды (земляника, клубника, клюква, черная смородина, арбуз)
Цинк	* стимулирует синтез гемоглобина	10 - 15 мг	* дрожжи * печень, почки, легкие, говядина * сыры твердые * бобовые * зерна злаков * грибы * куриные яйца и мясо
Кобальт	* входит в состав витамина В ₁₂ * потенцирует всасывание железа	0,05 - 0,2 мг	* печень, почки * молоко * рыба * бобовые * зерновые злаки и крупы * ягоды (крыжовник, черная смородина, малина, вишня) * зелень (петрушка) * овощи (свекла) * фрукты (груши, абрикосы) * орехи (арахис, миндаль)

рому мальабсорбции, хронический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы).

Клинические проявления ЖДА обусловлены наличием анемического и сидеропенического синдромов. Анемический синдром при ЖДА проявляется известными и неспецифическими для анемии любого происхождения симптомами со стороны практически всех органов и систем, такими как, повышенная утомляемость, слабость, раздражительность, головные боли, одышка, головокружение, сердцебиение.

Клинические проявления сидеропенического синдрома связаны с тканевым дефицитом железа, необходимого для функционирования органов и тканей. Основная симптоматика гипосидероза связана с нарушением трофики

эпителиальных тканей в результате снижения активности железосодержащих тканевых ферментов - цитохромов. Гипосидероз кожи приводит к ее сухости и истончению, нарушению целостности эпидермиса. В углах рта появляются изъязвления и трещины с воспалительным валиком (ангулярный хейлит). За счет тканевого дефицита происходит атрофия сосочков языка: сглаженный красный язык, в более тяжелых случаях с участками покраснения неправильной формы ("географический язык"). Характерно затруднение при глотании сухой и плотной пищи, иногда - чувство тяжести, першения и ощущения инородного тела в глотке (синдром Плама-Винсона). Типичным клиническим проявлением гипосидероза является ломкость и слоистость ногтей, их поперечная исчерчен-

ность. Ногти становятся плоскими, иногда принимают вогнутую ложкообразную форму (койлонихии).

Ряд сидеропенических симптомов носит характер патогномных, присущих только ЖДА. Это извращение вкуса (рiса chlogotica), пристрастие к необычным продуктам, таким как земля и глина (геофагия), накрахмаленному белью (амилофагия), льду (пикофагия), а также извращение обоняния - пристрастие к запаху бензина, ацетона, типографской краски.

При осмотре больных обращает на себя внимание бледность кожных покровов, которые часто имеют алебастровый или зеленоватый оттенок. Часто у больных ЖДА отмечается отчетливая "голубизна" склер (симптом голубых склер). Чувствительность и специ-

фичность данного признака составляет соответственно 89 и 64%. Данный феномен возникает вследствие дистрофических изменений со стороны роговицы глаз, через которые просвечиваются сосудистые сплетения.

В таблице 1 указаны лабораторные показатели, определяемые для дифференциальной диагностики анемий и их изменения в зависимости от ее вида. Особое внимание при ЖДА следует обращать на такие лабораторные показатели, как уровень ферритина в плазме (в норме содержание ферритина в сыворотке крови колеблется от 20 до 250 нг/л, при уровне ферритина от 10 до 20 нг/л можно предполагать наличие ЖДА, при уровне менее 10 нг/л - о наличии ЖДА можно говорить определенно); коэффициент вариации объема эритроцитов (микроанизоцитоз), определение отложения гемосидерина в костном мозге, которые в сложных диагностических случаях дают верную информацию. Определение же только уровня железа в сыворотке (норма 12,5 - 30,4 мк/моль/л), общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС - в норме варьирует от 30,6 до 84,6 мкмоль/л) и процента насыщения трансферрина железом могут привести к постановке ошибочного диагноза ЖДА вместо, например, анемии, обусловленной хроническими воспалительными заболеваниями, или смешанных форм анемий - при сочетанном недостатке еще и фолиевой кислоты, и витамина В₁₂. В последнем случае даже цветовой показатель может быть в пределах нормы (0,85-1,00). Поэтому использовать в качестве диагностического критерия ЖДА только цветовой показатель вовсе недопустимо. Кроме того, ЖДА может проявляться не только гипохромной, но и микроцитарной анемией. При недоступности всех вышеуказанных методов можно воспользоваться исследованием мазка периферической крови. Обнаруженные анизозитоз, пойки-

лоцитоз, микроцитоз и гипохромия будут свидетельствовать о наличии ЖДА.

Степень тяжести анемии условно оценивают по величине показателя гемоглобина:

для анемии легкой формы характерен уровень гемоглобина 110-90 г/л, для средней - 89-70 г/л и тяжелой - менее 70 г/л [2].

Лечебная программа при хронической ЖДА должна включать:

1. Устранение этиологических факторов анемии

2. Лечебное питание

3. Лечение железосодержащими препаратами:

- устранение дефицита железа и анемии

- восполнение запасов железа (терапия насыщения)

3. противорецидивное лечение

4. Профилактика ЖДА:

- первичная

- вторичная

Пищевых продуктов, содержащих железо, огромное множество: говяжье мясо, рыба, печень, почки, легкие, яйца, овсяная и гречневая крупы, бобовые, белые грибы, какао, шоколад, зелень, овощи и фрукты (яблоки, персики), пшеница и т.д. Однако, назначая лечебное питание, важно учитывать не столько содержание железа в том или ином продукте, сколько степень его всасываемости. Железо из продуктов животного происхождения всасывается в кишечнике в значительно больших количествах, чем из растительных продуктов. Так, из телятины всасывается до 22% железа, из рыбы - 11%, из яиц, бобовых и фруктов - всего 3%, из риса, шпината и кукурузы - не более 1%.

Максимальное количество железа, которое может всасываться из пищи в ЖКТ, - 2 мг в сутки. Поэтому поступление железа с пищей способно восполнить лишь суточную физиологическую его потерю, составляющую 1-1,5 мг.

Улучшают всасывание железа и процессы пищеварения такие

микроэлементы, как медь, марганец, цинк, кобальт, микроэлементы и их содержание в пищевых продуктах представлены в таблице 2. Усиливают усвоение железа также цитрусовые (лимоны, апельсины, грейпфруты).

В то же время некоторые пищевые компоненты тормозят всасывание железа. Это кальций, танин, фосфорная кислота, фитин. Поэтому такие продукты, как молоко, орехи, овсяные хлопья, пшеничная мука должны ограничиваться в рационе больных ЖДА и не должно совпадать по времени с приемом железосодержащих продуктов.

При назначении железосодержащих лекарственных препаратов необходимо помнить, что:

1. при отсутствии противопоказаний препараты железа следует назначать внутрь;

2. в ЖКТ всасывается и усваивается, в основном, двухвалентное железо; для перехода железа в ионизированную форму, который осуществляется в желудке, необходимо наличие в нем достаточного количества свободной HCL (для растворения и диссоциации принятых препаратов). При секреторной недостаточности желудка препараты железа необходимо назначать вместе с желудочным соком или разведенной соляной кислотой;

3. всасывание двухвалентного железа значительно усиливается в присутствии восстановителей (в частности, аскорбиновой кислоты), способствующих переходу трехвалентного железа в двухвалентное, поэтому желателен назначать препараты железа с максимальным содержанием восстановителей;

4. терапия насыщения должна иметь адекватную продолжительность 4-6 недель (иногда до 4-х месяцев), при продолжающихся кровопотерях необходима постоянная поддерживающая терапия после нормализации уровня гемоглобина в периферической крови;

Препараты железа для приема внутрь

Препарат	Химическая группа Простые соли Fe	Средний % содержания ЭЖ или доза ЭЖ в 1 таблетке	Способ введения и лекарственная форма	Дополнительные компоненты
Ферроплекс	Сульфат	20%	таблетки 50 мг	+ аскорбиновая кислота
Ферол	"	47 мг ЭЖ	"	+ фолиевая кислота
Актиферрин	"	34,5 мг	капсулы 113,85 мг	D,L- серин
Сорбифер Дурулес	"	100 мг	драже 320 мг	+ аскорбиновая кислота
Фенюльс	"	45 мг	капсулы 150 мг	+ аскорбиновая кислота, В ₁ , В ₂ , В ₆ , РР
Гемофер пролонгатум	"	105 мг	драже 325 мг	
Ферро- фольгамма	"	20%	капсулы 100 мг	+ фолиевая кислота + цианокобаламин
Аристоферон	"		Сироп 200 мг (5 мл- 200 мг)	
Тардиферон- ретард	"	80 мг	драже	Пролонгированная форма
Ферро-градумет	"	105 мг	таблетки	" "
Хедерол	Фумарат	33%	капсулы 350 мг	
Феррстаб	"	33%	" 154 мг	+ фолиевая кислота
Ранферон - 12	"	100 мг	капсулы 305 мг	+ аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, вит. В ₁₂ , цинка сульфат
Фолфетаб	"	33%	таблетки	то же
Ферат-плюс	"	33%	" 308 мг	" "
Ферро-фумарат	"	33%	" 200 мг	
Макрофер	Глюконат	12%	шипящие таблетки 625 мг	+ фолиевая кислота
Ферронал	"	12%	таблетки 300 мг	
Ферроглюкопат	"	12%	" 300 мг	
Ферамид	Дихлороникотинамид	12%	" 0,1	
Ферроцерон	Ферроцены		" 0,3	
Гемофер	Железа хлорид	45 мг/мл	капли 157 мг/мл	

Примечание: ЭЖ - элементарное железо.

5. длительная терапия требует хорошей переносимости препарата;

6. препарат должен быть удобным для применения - 1-2 таблетки (драже) в сутки [1].

При выборе конкретного препарата для лечения ЖДА нужно иметь в виду, что для быстрого восстановления уровня гемоглобина у больных ЖДА необходимая суточная доза двухвалентного железа должна составлять 100-300 мг. При ЖДА всасывание железа увеличивается по сравнению с нормой и составляет 25-30%, тогда как при нормальных запасах железа в организме - только 3-7%. Поэтому больным ЖДА необходимо назначать от 100 до 300 мг двухвалентного железа в сутки. Применение более высоких доз не имеет смысла, так как всасывание его при этом не увеличивает-

ся.

Характеристика основных препаратов железа для приема внутрь представлена в таблице 3.

Материал и методы исследования

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности препарата Глобиген фармацевтической фирмы Джером Биотек ПВТ. ЛТД (Индия) в лечении ЖДА.

Глобиген выпускается в виде капсул из твердого желатина, заполненных микрогранулами различного цвета, содержащих карбонилла железа 100 мг. В состав препарата входят также фолиевая кислота - 1,5 мг, цианокобаламин (витамин В₁₂) 15 мкг, натрия селенат 24 мкг, что эквивалентно элементарному селену 10

мкг, альфа-токоферол ацетат (витамин Е) 15 мг, цинк сульфат моногидрат 61,8 мг, что эквивалентно элементарному цинку 22,5 мг. Содержащиеся в препарате витамины и микроэлементы способствуют улучшению процессов кроветворения и обменных процессов в органах и тканях.

Было проведено лечение 18 больных ЖДА в возрасте от 16 до 58 лет (10 мужчин и 8 женщин). У 9 больных имела место хроническая постгеморрагическая ЖДА на фоне язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, у 4 больных на фоне НЯК и болезни Крона, у 2 больных на фоне хронического геморроя и трещин прямой кишки; у 3 пациентов была диагностирована ЖДА в результате нарушения всасывания железа (хронический панкреатит с нарушением внешне секретор-

ной функции поджелудочной железы - 2 пациента, резекция тонкого кишечника - 1).

Все больные, помимо терапии, направленной на устранение этиологических факторов, которые привели к развитию анемии, было назначено лечение препаратом Глобиген по 1 капсуле 2 раза в день после еды.

По результатам определения уровня гемоглобина и концентрации железа сыворотки крови у 8 больных определена ЖДА I степени, у 8 больных II степени, у 2 - III степени тяжести.

Диагноз ЖДА был установлен на основании клинических данных, включающих симптомы анемического и сидеропенического синдромов.

Длительность терапии составила от 25 до 60 дней. Изучались частота и выраженность клинического и гематологического ответа у больных с ЖДА, а также переносимость препарата.

Результаты и обсуждение

До лечения все обследованные больные предъявляли жалобы на слабость, утомляемость, вялость, снижение концентрации внимания, ослабление памяти. У половины больных отмечалась тахикардия, одышка при незначительной физической нагрузке, склонность к гипотонии. Бледность кожных покровов имела место у всех пациентов, сухость кожи - у 12 больных, сидеропеническая дисфагия отмечена у 5 пациентов. У 15 больных ногти были истонченными, ломкими. Pica chlogotica наблюдалась у 16 больных.

Уровень гемоглобина составил $83,4 \pm 3,9$ г/л, количество эритроцитов $3,1 \pm 0,2 \times 10^{12}$ /л, уровень сывороточного железа $7,5 \pm 0,4$ мг/моль/л.

Спустя 7-10 дней от начала лечения Глобигеном получен клинический эффект в виде уменьшения слабости, вялости, повышения трудоспособности, улучше-

ния аппетита у большинства больных. Исключение составили 3 пациента с ЖДА, у которых анемия развилась в результате нарушения всасывания железа. Уменьшение симптомов заболевания у них произошло через две недели терапии.

Начало повышения содержания гемоглобина и количества эритроцитов зарегистрировано на третьей неделе лечения у 16 больных. Нормализация показателей красной крови наступала в разные сроки, которые зависели от степени анемизации при установлении диагноза. У лиц с содержанием гемоглобина ниже 70 г/л через 2 месяца лечения показатели гемоглобина удвоились. У больных с исходным уровнем гемоглобина от 70 до 90 г/л через 2 месяца содержание гемоглобина повысилось до нормальных показателей. При анемии легкой степени тяжести нормализация показателей гемоглобина имела место через 4-6 недель лечения.

Все больные отмечали хорошую переносимость Глобигена, за исключением одного пациента, у которого появилась тошнота, тяжесть и умеренные боли в животе на фоне приема препарата, что однако не привело к его отмене.

Выводы

1. Глобиген является эффективным препаратом для лечения ЖДА на фоне патологии органов пищеварения.

2. Глобиген обладает хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов.

Литература

1. Воробьев П., Герасимов В., Авксентьева М. Фармакотерапия: Железодефицитная анемия. Клинико-экономический анализ железосодержащих препаратов. Фармацевтический вестник 2001; 25 (224).
2. Выдыборец С.В. Лабораторная диагностика железодефицитных анемий. Лаб. диагностика 1998; 4; 11-16.
3. Бокарев Н.И., Кабаева Е.В., Пасхина О.Е. Лечение и профилактика железодефицитной анемии в амбулаторной практике. Тер. архив, 1998. - № 4. - С. 70-74.
4. Гусева С.А., Вознюк В.П., Дубкова А.Г. Анемии: принципы диагностики и лечения (справочник). К.: Фахівець, 1999: 288 с.
5. Гусева С.А. Анемии, связанные с нарушением метаболизма железа. Украинский журнал гематологии и трансфузиологии - № 2 (2) - 2002. С. 52-59.
6. Дворецкий Л.И. Лечение железодефицитной анемии. Русский медицинский журнал 1998; 20: 1312-1316.
7. Левина А.А., Цветаева Н.В., Колошейникова Т.И. Клинические, биохимические и социальные аспекты железодефицитной анемии. Гематол. и трансфузиол. 2001; 46, № 3: 51-55.
8. Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Киреева Т.В. Принципы рациональной терапии железодефицитных анемий в практике гастроэнтеролога. Украинский журнал гематологии и трансфузиологии - № 3 (2) - 2002. - С. 27-31.
9. Wintrobe M.M., Lukens I.N., Lee G.R. The approach the patient with anemia. Wintrobe's Clinical Hematology 9th Ed. / Ed by G.R. Lee, T.C. Bithell, J. Forster et al. - Philadelphia, London. 1993; 1: 715-744.

Ефективність препарату глобіген при залізодефіцитній анемії у хворих із захворюванням органів травлення.

О.І. Григоренко, М.Я. Кисельова

У статті представлені дані щодо клініки, діагностики та принципів раціональної терапії залізодефіцитних анемій (ЗДА) при захворюваннях шлунково-кишкового тракту та гепато-біліарної системи. Наведені групи захворювань гастроентерологічного профілю, котрі найчастіше призводять до формування ЗДА. Приділено увагу питанням дієтотерапії при ЗДА. Розкриті принципи та перевага терапії лікарськими засобами. Приведені результати лікування ЗДА препаратом заліза Глобігеном. Висвітлені ефективність та переносимість Глобігену.

Globigen effectiveness in gastroenterological patients wit iron deficiency anemia.

Е.І. Grigorenko, М. Y. Kiselova

The article presents data regarding natural course, diagnosis and principles of rational therapy of patients with iron deficiency anemia (IDA) and gastrointestinal and hepatobiliary diseases. The groups of gastrointestinal disorders given that most often lead to IDA. Devoted the attention to diet therapy in patients wit IDA. The results of treatment of IDA with iron drug Globigen has been presented. Globigen effectiveness and tolerability has been shown.