

Анемические проявления при синдроме мальабсорбции и их коррекция

Л.С. Орешко, Е.А. Соловьева

Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Заболевания желудочно-кишечного тракта являются одной из основных причин развития анемического синдрома, что обусловлено нарушением всасывания железа в кишечнике или его потерями вследствие патологии двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки, эрозивно-язвенных, опухолевых или аутоиммунных воспалительных поражений слизистой оболочки кишечника. Различные заболевания тонкой кишки сопровождаются синдромом мальабсорбции и приводят к развитию дефицита железа.

Синдром мальабсорбции – клинико-лабораторный комплекс расстройств, связанный с нарушением всасывания нутриентов, витаминов и микроэлементов в тонкой кишке. Нормальное физиологическое переваривание и всасывание представляет собой многоэтапный последовательный процесс. На первом этапе полостного переваривания происходит гидролиз белков, жиров и углеводов с участием ферментов, каждый из которых работает с определенным субстратом. Второй этап – пристеночное переваривание – происходит с участием ферментов щеточной каймы и захватом конечных продуктов на энтероцитах. Большую роль играют в этой фазе желчные кислоты. Они эмульгируют триглицериды, обеспечивают всасывание жирных кислот и моноглицеридов, растворение и всасывание жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) и усиливают гидролиз белков и углеводов. И, наконец, третья фаза заканчивается переносом питательных веществ в лимфу. Главными звеньями патогенеза синдрома мальабсорбции являются нарушение полостного, пристеночного пищеварения, нарушение всасывания питательных веществ, а также их транспорта сквозь стенку кишечника. Как правило, наблюдается сочетание этих факторов. Однако доминирующим является нарушение пристеночного пищеварения, которое происходит в результате снижения активности ферментов щеточной каймы энтероцитов [5]. В современной гастроэнтерологии синдромом мальабсорбции уделяется большое внимание, так как в практической деятельности синдром мальабсорбции часто сопровождается развитием анемии различной степени тяжести, которая может являться первым признаком основного заболевания [3]. Ведущими причинами в развитии дефицита железа в организме являются недостаточное поступление и нарушение всасывания железа в кишечнике, хронические потери крови, различные диетические ограничения или повышенная потребность. Играют роль и функциональные заболевания тонкой кишки, ускорение моторики, недостаточное переваривание пищевых нутриентов при дефиците ферментов желудка, кишки, поджелудочной железы, а также желчных кислот.

В последние годы среди заболеваний тонкой кишки наиболее изученной нозологической формой является целиакия, которую можно отнести к группе врожденных энзимопатий [2, 3, 4, 7]. Генетическая аномалия заключается в отсутствии фермента трансглутаминазы и служит причиной сложных нарушений процессов дезаминирования пептидных связей белка злаковых культур. Нерасщепленные пептиды способствуют

развитию хронической сенсибилизации слизистой оболочки тонкой кишки с вовлечением иммунокомпетентных клеток, продуцирующих антитела на глютен, мишенью которых становятся эпителиоциты тонкой кишки с нарушением ее функций. Нерасщепленные высокомолекулярные протенины злаковых культур пшеницы, ржи, ячменя, овса обладают токсическими и иммуногенными свойствами. Наиболее токсичными из них является альфа-глиадины, которые, беспрепятственно проникая через эпителиальный барьер в собственную пластинку слизистой оболочки тонкой кишки, вызывают повышенную проницаемость эпителиального слоя, взаимодействуют с межэпителиальными лимфоцитами и лимфоцитами собственной пластинки слизистой оболочки. Врожденные ферментопатии предшествуют нарушениям морфофункционального состояния желудочно-кишечного тракта и способствуют формированию хронической гастроэнтерологической патологии. Согласно классификации, разработанной M.N. Marsh (1992) и модифицированной G. Oberhuber (1999), перестройка структуры слизистой оболочки тонкой кишки проявляется укорочением ворсинок и уменьшением их числа, углублением крипт, инфильтрацией лимфоцитарных и плазматических клеток. Нарушение структуры гликокаликса сопровождается снижением площади эпителиальной поверхности кишки и уменьшением синтеза некоторых кишечных ферментов, ответственных за гидролиз белков, жиров, углеводов, и нарушением процессов всасывания. Изменения ультраструктуры слизистой оболочки двенадцатиперстной и тонкой кишки при тяжелой форме приводят к нарушению всасывания всех нутриентов и нарушению всех видов обмена, а при нетяжелой форме единственным проявлением может быть дефицит железа. Учитывая атрофические процессы слизистой оболочки тонкой кишки и, как следствие, нарушение мембранного пищеварения и всасывания нутриентов, при целиакии часто наблюдаются метаболические проявления неспецифического характера, такие как сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос, слабость, утомляемость, обусловленные дефицитными состояниями микронутриентов [4, 7]. К диагностическому стандарту целиакии относят генетическое исследование крови на выявление основных генов предрасположенности к целиакии DQ2 и DQ8 и гистологическое исследование биоптата с определением линейных и морфофункциональных показателей слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Диагноз целиакии устанавливается в случае положительного ответа при исследовании генетического полиморфизма и выявлении изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки согласно гистоморфологической классификации [2].

Варианты клинического течения целиакии взрослых разнообразны: с преобладанием диареи и развитием синдрома нарушенного всасывания; с преобладанием констипации; с преобладанием внекишечных проявлений. Наряду с гастроэнтерологическими симптомами целиакия может протекать с преобладанием внекишечных проявлений в виде железодефицитной анемии, В₁₂- и фолиевоедефицитной анемии. У боль-

шинства пациентов без гастроэнтерологических симптомов с железodefицитной анемией неясной этиологии, резистентной к терапии препаратами железа, диагностируют целиакию. Исходя из патогенеза целиакии, успешной патогенетической терапией остается аглутеновая диета, в результате которой исключаются злаковые составляющие, тем самым снижается токсичность и антигенность микронутриентов, улучшаются межклеточные связи энтероцитов, что способствует расщеплению и всасыванию. При лечении стойкой анемии положительное влияние оказывает патогенетическая аглутеновая диета в сочетании с препаратами железа. Однако длительное исключение злаков из рациона при целиакии приводит к нарушению сбалансированности питания и дефициту элементов состава, необходимого для адекватного гемопоэза – фолиевой кислоты, витаминов группы В, витамина С, меди и других минералов [9, 12].

Анемический синдром – клинико-гематологический симптомокомплекс, характеризующийся нарушением образования гемоглобина вследствие дефицита железа в сыворотке крови и костном мозге, а также развитием трофических нарушений в органах и тканях. Гемоглобин крови относится к сложным белкам, отвечающим за транспорт кислорода к органам и тканям, и его уровень является одним из значимых показателей состояния здоровья. Железо относится к незаменимым микроэлементам, регулярное поступление которого абсолютно необходимо для нормальной жизнедеятельности организма. Биологическая роль железа велика и определяется его участием в окислительно-восстановительных процессах, реакциях кислородозависимого свободнорадикального окисления, функционировании антиокислительной системы, росте и старении тканей, механизмах общей и тканевой резистентности, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, активации и ингибировании целого ряда ферментов. Различные метаболические процессы в организме протекают с участием железа: синтез стероидов, метаболизм лекарственных препаратов, синтез ДНК, пролиферация и дифференциация клеток, регуляция генов [6]. Основная часть железа (65%) находится в гемоглобине, меньшие части – в миоглобине (3,5%), тканевых ферментах (0,5%), плазме (0,1%) и остальная часть – в депо печени и селезенке (31%).

В организме процессы обмена железа строго регулируются, поэтому нарушение этих процессов сопровождается либо дефицитом, либо избытком железа. Поступление в организм экзогенного железа обеспечивается его абсорбцией в желудочно-кишечном тракте. Процесс всасывания является высокоинтегрированным и зависит от ряда факторов, связанных как с алиментарными формами поступающего микроэлемента, так и с индивидуальными особенностями организма. Пищевое и медикаментозное железо всасывается наиболее интенсивно в двенадцатиперстной кишке и в верхних отделах тощей кишки. Основным источником железа для человека являются пищевые продукты животного происхождения (мясо, свиная печень, почки, сердце, желток), которые содержат железо в наиболее усвояемой форме (в составе гема). Количество железа в пище при полноценном и разнообразном питании составляет 10–15 мг в сутки, из которых только 10–15% усваивается организмом. Усвоение железа из продуктов снижается при повреждении энтероцитов. По мнению ряда зарубежных авторов, даже в развитых странах женщины испытывают недостаток железа в пище. Манифестный дефицит железа, или железodefицитная анемия возникает при снижении гемоглобинового фонда железа и проявляется общими симптомами, обусловленными гемической гипоксией, симптомами сидеропенического синдрома, обусловленными тканевым дефицитом железа [6, 7]. Снижение количества гемоглобина, выполняющего роль пе-

реносчика кислорода к тканям, приводит к гипоксии клеток и нарушению тканевого метаболизма. К кислородному голоданию наиболее чувствительны нервная и сердечно-сосудистая системы, в связи с чем клиническими проявлениями анемического синдрома являются общая слабость, бледность кожи и слизистых оболочек, сердцебиение, сниженная толерантность к физическим нагрузкам, одышка при незначительных нагрузках, головные боли, диспепсические расстройства, ухудшение трофики тканей и симптомы кислородного голодания. Транспорт плазменного железа и его эффективность неразрывно связаны с функцией депонирования железа в виде ферритина и гемосидерина [1, 6, 11].

Анемический синдром часто делает необходимым проведение тщательного обследования желудочно-кишечного тракта. Для уточнения вида анемии проводят исследования клинического и биохимического анализов крови. В лабораторной диагностике железodefицитной анемии основное практическое значение имеют три показателя: сывороточные концентрации железа, ферритина и общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС). ОЖСС – это общее количество железа, которое может связаться с трансферрином. В норме сывороточная концентрация железа составляет 12–30 мкмоль/л (50–150 мкг%), ферритина 12–300 нг/л, а ОЖСС – 30–85 мкмоль/л (300–360 мкг%). Согласно рекомендациям ВОЗ, критерием анемии является снижение концентрации гемоглобина до уровня 120 г/л для женщин (во время беременности – менее 110 г/л), для мужчин – менее 130 г/л.

Большое значение в лечении железodefицитной анемии имеет устранение причин ее развития, а также возмещение дефицита железа в крови и тканях и достижение полной клинико-гематологической ремиссии. Основное значение приобретает патогенетическая терапия железосодержащими лекарственными препаратами. В качестве заместительной терапии при железodefицитной анемии используют препараты железа.

Терапия железodefицитной анемии при заболеваниях желудочно-кишечного тракта проводится преимущественно препаратами железа для перорального приема, за исключением случаев тяжелой мальабсорбции и состояний после резекции тонкой кишки. В таких случаях предпочтение отдают лекарственным средствам для внутривенного или внутримышечного введения. Основным показанием для парентерального введения препаратов железа является наличие патологии кишечника с нарушением всасывания [3, 11]. Выбор препарата, содержащего железо, является прерогативой врача.

Рекомендуемая ВОЗ оптимальная доза составляет 120 мг элементарного железа в сутки. Более высокие дозы не увеличивают эффективность, однако могут вызвать диспепсические явления вследствие раздражения желудочно-кишечного тракта. Лечение препаратами железа должно быть длительным. При правильном лечении прогноз ЖДА благоприятный. Обычно подъем уровня гемоглобина отмечается только на третьей неделе после начала терапии и достигает нормальных значений через 5–6 недель. Эти сроки ответа на терапию препаратами железа необходимо учитывать для правильной интерпретации результатов лечения. Продолжительность лечения ЖДА определяется последовательной нормализацией гемоглобина, ферментного пула и запасов железа в организме, на что необходимо не менее 2–3 месяцев. В случае сохранения причины дефицита железа возникает необходимость постоянной поддерживающей дозы железа после проведения основного курса лечения. Подобная терапевтическая тактика, как правило, обеспечивает хороший результат. При выборе препаратов железа необходимо учитывать и их состав.

В настоящее время одним из многообещающих направлений является применение нанотехнологий в современной

фармакологии и медицине, заменяющее парентеральное введение препаратов при различной патологии, в частности, при заболеваниях кишечника с нарушением всасывания. Активным развивающимся направлением является липосомальная терапия, которая считается общепризнанной стратегией развития фармацевтического производства на ближайшие десятилетия. Липосомальная терапия дает уникальные возможности для решения медицинских проблем, а именно, повышения терапевтического индекса лекарственных средств. Многие лекарственные препараты имеют одинаковую концентрацию лечебного и токсического действия, другие при введении в организм теряют активность. С точки зрения биологической совместимости липосомы изготавливаются из природных липидов, нетоксичны. Уникальной особенностью липосом с модифицированной мембраной является возможность доставки лекарственных препаратов внутрь клеток, с которыми они взаимодействуют путем слияния или эндоцитоза. Поэтому включение таких лекарственных средств в липосомы значительно повышают их терапевтическую эффективность, так как препарат в липосоме защищен от воздействия эндогенных факторов. Липосомальная мембрана не позволяет лекарственному препарату превышать концентрацию токсичности и предотвращает развитие побочных явлений [1, 10].

При лечении анемического синдрома, обусловленного патологией желудочно-кишечного тракта, перспективной стратегией является применение перорального липосомального железа – препаратов железа нового поколения. Каждая молекула железа в препарате «Сидерал форте» («Сидерал» капли для детей) заключена в липосомальную капсулу, позволяющую транспортировать элемент к месту его усвоения, обладает высокой терапевтической эффективностью и низкой частотой побочных эффектов за счет отсутствия контакта со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. Благодаря липосомальной технологии биодоступность железа в липосомных мембранах увеличивается по сравнению с препаратами двухвалентного и трехвалентного железа. Кроме того, сидерал форте содержит витамин С, улучшающий биодоступность железа.

Активные компоненты сидерала форте, находясь в липосомальных сферах, обеспечивают их всасывание на протяжении верхних отделов органов пищеварения, дистальных отделов тонкой кишки и проксимальных отделов толстой кишки. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую желудка способствует хорошей переносимости препарата со стороны желудочно-кишечного тракта.

Таким образом, анемический синдром часто является «маской» многих заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе целиакии. Залогом успешного лечения служат своевременная терапия основного заболевания и правильная патогенетическая терапия с восполнением дефицита железа.

Материалы и методы исследования

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности специализированного продукта лечебно-профилактического питания на основе комбинации липосомального железа и витамина С «Сидерал форте» фармацевтической фирмы «Фарманутра С.п.А. (Италия)» в лечении железодефицитной анемии у больных целиакией.

Сидерал форте выпускается в виде липосомального железа в дозе 30 мг. В состав продукта входит витамина С в дозе 70 мг, что способствует усвоению железа, поддержанию синтеза коллагена, укреплению иммунитета и защите клеток и тканей от свободных радикалов. Под наблюдением находились 15 больных с целиакией с синдромом мальабсорбции. По результатам клинического и биохимического анализа у всех больных выявлены признаки анемического и сидеропенического синдрома. В связи с этим установлен диагноз железодефицитной анемии I степени у 10 пациентов и II степени у 5 пациентов. Длительность терапии сидералом форте в дозе 30 мг в сутки составила от 28 до 60 дней. Изучалась частота и выраженность клинического и гематологического ответа у больных с железодефицитной анемией и переносимость продукта.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием пакета программ STATISTICA v. 10.0 (StatSoft, США). Результаты теста Колмогорова – Смирнова и анализа описательных характеристик изучаемых показателей (близость средних арифметических значений и медиан распределений, стандартизованные значения коэффициентов асимметрии и эксцесса по абсолютной величине не превышали 2) позволили использовать параметрические методы, в том числе описание показателей в виде $M \pm m$, а для сравнения показателей на фоне лечения применять парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты лечения

До лечения все пациенты предъявляли жалобы на утомляемость, слабость, снижение толерантности к физической нагрузке, снижение трудоспособности, снижение концентрации внимания, сухость кожи, выпадение волос, ломкость ногтей пластин, трещины вокруг рта. Как видно из таблицы, у пациентов до лечения липосомальным железом в периферической крови определялись пониженные значения уровня гемоглобина, количества эритроцитов, среднего объема эритроцитов, сывороточного железа и ферритина, что свидетельствовало о тканевом дефиците железа и железодефицитной анемии. Среднее значение общей железосвязывающей способности превышало референтное и указывало на снижение уровня железа, что характерно для железодефицитной анемии. После приема сидерала

Таблица. Динамика гематологических показателей и уровня железа

Показатель	До лечения n = 15	После лечения		
		Длительность терапии, недели		
		2	4	8
Гемоглобин, г/л	84,5 ± 8,4	110 ± 9,6*	120 ± 9,8**	126 ± 10,2**
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,2 ± 0,3	3,5 ± 0,4	4,2 ± 0,4*	4,55 ± 0,6*
Средний объем эритроцитов, мкм ³	74,8 ± 7,1	79,2 ± 6,2	83,8 ± 6,1	86,4 ± 5,0*
Сывороточное железо, мкмоль/л	7,5 ± 0,9	10,5 ± 0,9 *	18,3 ± 1,1***	19,5 ± 1,7***
Ферритин, нг/мл	10,2 ± 1,6	19,0 ± 2,6 **	28,4 ± 3,9***	30,6 ± 4,0***
ОЖСС, мкмоль/л	119,2 ± 9,4	99,5 ± 7,2 *	76,8 ± 8,9***	64,4 ± 7,1***

Примечание. *, **, *** – p < 0,05; p < 0,01; p < 0,001 – значимость различий при сравнении показателей до и после лечения.

форте спустя 2 недели 10 пациентов отмечали положительную клиническую симптоматику, а именно, уменьшение слабости, повышение толерантности к физической нагрузке и трудоспособности. В крови наблюдалась тенденция к повышению гематологических показателей. Значения ферритина и сывороточного железа достоверно увеличились, что свидетельствовало о раннем и достоверном пополнении депо железа, в то время как общая железосвязывающая способность крови снижалась. К концу 4-й недели у больных зарегистрирована нормализация гематологических показателей и показателей ферростатуса, а к концу 8-й недели все показатели соответствовали полному купированию анемии и восполнению депо железа.

При детализации анализа показателей при анемии легкой степени гематологические показатели повышались на 4-й неделе, при анемии умеренной степени с уровнем гемоглобина 70–90 г/л повышение содержания гемоглобина до нормальных значений отмечено на 7–8-й неделе. Все пациенты отмечали хорошую переносимость липосомального железа, отсутствие диспепсических симптомов на фоне приема продукта. Все пациенты получали препарат в течение всего курса. Согласно проведенным клиническим наблюдениям, терапия препаратом, содержащим липосомальное железо, у больных целиакией с деструктивной стадией слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и нарушением усвоения железа позволяет за короткое время нормализовать показатели красной крови.

Заключение

Таким образом, липосомальная технология является альтернативой традиционным железосодержащим препаратам. Инновационные характеристики липосомального железа делают его пригодным для лечения больных целиакией, у которых обнаружены нарушение всасывания и, как следствие, снижение биодоступности микронутриентов в результате развившегося атрофического процесса слизистой оболочки тонкой кишки. Технология покрытия естественными фосфолипидами обеспечивает высокую биодоступность, хорошую переносимость и быструю всасываемость содержащегося в липосомах пиррофосфата трехвалентного железа, который позволяет восполнить депо железа у больных целиакией. Липосомная защита обеспечивает прохождение трехвалентного железа через кислую среду желудка в неизменном виде и всасывание липосом непосредственно в кишечнике путем энтероцитоза и не вызывает побочных эффектов при контакте железа со слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кравчун П.Г.* Особенности транспорта железа у пациентов с анемией различной степени тяжести, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности / П.Г. Кравчун, О.А. Ефремова, Н.Г. Рындина, А.Ю. Титова // Научные ведомости. Серия Медицина, Фармация. – 2013. – № 4 (147). – Вып. 21. – С. 99–102.
2. *Орешко Л.С.* Исторические и клинические аспекты целиакии / Л.С. Орешко. – СПб., 2011. – 108 с.
3. *Осипенко М.Ф.* Диагностика и коррекция синдрома мальабсорбции / М.Ф. Осипенко // ЖКТ. – 2014. – № 1. – С. 11.
4. *Парфенов А.И.* Новые горизонты изучения чувствительности к глютену. / А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2013. – № 2. – С. 4–7.
5. *Уголев А.М.* Физиология и патология пристеночного (контактно-го) пищеварения / А.М. Уголев. – Л., 1967. – 124 с.
6. *Хиллман Р.* Железодефицитная и другие гипорегенераторные анемии. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Р. Хиллман // Трудный пациент. – 2005. – № 2. – С. 770.
7. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease / S. Husby [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2012. – Vol. 54, Issue 1. – P. 136–160.*
8. *Sahebzamani F., Berarducci A., Michel M.* Murr Malabsorption anemia and iron supplement induced constipation in post-Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) patients / F. Sahebzamani, A. Berarducci, M. Murr Michel // J. of the Am. Association of Nurse Pract. – 2013. – Vol. 25. – P. 634–640.
9. *Guevara Pacheco G.* Micronutrient deficiencies and celiac disease in Pediatrics / G. Guevara Pacheco, E. Chávez Cortés, C. Castillo-Durán // Arch. Argent Pediatr. – 2014. – Vol. 112, No. 5. – P. 457–463.
10. *Ganz T.* Hcpacidin and regulation of body iron metabolism / T. Ganz, E. Nemeth // Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2006. – Vol. 290 – P. 199–203.
11. *Hershko C.* Role of autoimmune gastritis, *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia / C. Hershko, A.V. Hoffbrand, D. Keret et al. // Haematologica. – 2005. – Vol. 90, No. 5. – P. 585–595.
12. *Nicolette J.W.* Vitamin and Mineral Deficiencies Are Highly Prevalent in Newly Diagnosed Celiac Disease Patients / J.W. Nicolette, A.E. Marian van Bokhorst-de van der Schueren, M. Berkenpas et al. // Nutrients. – 2013. – Vol. 5. – P. 3975–3992.