

# ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БИОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ РАЗРАБОТКЕ АНТИАНЕМИЧЕСКОГО СРЕДСТВА И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ

### AN ANTIANAEMIC REMEDY DEVELOPED USING BIOELEMENTS AND CLINICAL ESTIMATION OF ITS EFFECTIVENESS

**А.А. Зурдинова**

**A.A. Zurdinova**

Кыргызско-Российский Славянский Университет, ул. Киевская, 44, г. Бишкек, 720000, Киргизия  
Kyrgyz-Russian Slavic University, 44 Kievskaya Str., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анемия у детей, антианемическое средство,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ , клинические исследования

**KEY WORDS:** anemia in children, antianemic remedy,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ , clinical investigation

#### Резюме

На основе сиропа шиповника разработано антианемическое средство с включением в состав сульфата железа (III) (суточная доза по железу – 80–120 мг) и сульфата меди (II) (суточная доза – 2–3 мг). При сравнительных клинических исследованиях показано преимущество сиропа «Мурок» по клиническим показателям и переносимости перед традиционными железосодержащими средствами при лечении анемии у детей.

#### Abstract

An antianemic remedy was developed on the basis of rosehip syrup including ferric sulphate (daily dosage 80–120 mg) and copper (II) sulphate (daily dosage 2–3 mg). Comparative clinical investigations showed advantages of the “Murok” syrup by clinical parameters and tolerance over common iron-containing remedies at treatment of anemia in children.

Железодефицитная анемия (ЖДА) считается краевой патологией для всего Центрально-азиатского региона, в том числе и для Кыргызской Республики, что обусловлено ухудшением социально-экономических аспектов жизни населения, несбалансированностью питания, особенностями национальной кухни, частыми беременностями и родами, широким

распространением желудочно-кишечных и инфекционных заболеваний. К наиболее уязвимым в отношении развития ЖДА слоям населения относятся дети раннего возраста, беременные и кормящие женщины. Согласно данным медико-демографических и выборочных исследований, проведенных в 1997 и 2002 гг. железодефицитной анемией (ЖДА) страдают в республике 50–80% детей раннего возраста, 30–50% девочек-подростков, 40–60% женщин детородного возраста, 80–90% беременных женщин (Исаакова, 2000). Рост больных с ЖДА несомненно негативно влияет на генофонд нации, и в связи с этим борьба с ней в нашем регионе имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение (Касиев, Мейманалиев, 1999).

Проблема дефицита железа в практической медицине остается чрезвычайно актуальной в связи с ростом его частоты в последние годы у детей и женщин репродуктивного возраста, особенно среди беременных (Баранов, 1995; Бабцева и др., 1995; Никиличева и др., 1995).

Дефицит железа в организме вызывает нарушения окислительно-восстановительных процессов, причем в первую очередь страдают органы, потребляющие большое количество кислорода (сердце, мозг), снижается иммунологическая реактивность, уменьшается диапазон биологической адаптации, нарушается физическое и психическое развитие ребенка, в 2–4 раза увеличивается частота нарушений

функции со стороны желудочно-кишечного тракта и заболеваемости ОРЗ, пневмонией, рахитом (Engelmann, 1998; Ziegler et al., 1999).

Известно, что анемия крайне отрицательно влияет на здоровье детей и женщин, снижает работоспособность и иммунологическую защиту организма, задерживает физическое и интеллектуальное развитие детей, вызывает гипоксию, отягощает течение многих заболеваний, увеличивает число осложнений во время беременности и родов, повышая тем самым показатели младенческой и материнской смертности (Дворецкий, 1997; Соболева, 2003; Хотимченко и др., 1999; Коровина и др., 2001; Frewin et al., 1997).

Из вышеперечисленного следует, что профилактика и адекватное лечение данной патологии имеет крайне важное социальное, медицинское и экономико-демографическое значение. Обычно при лечении ЖДА традиционно назначаются различные препараты железа, зачастую без учета усвояемости, переносимости и побочных эффектов. К тому же, данный метод терапии не всегда обеспечивает достаточную эффективность лечения, особенно у детей раннего возраста и беременных женщин, хотя их назначают в общепринятых терапевтических дозах (300-500 мг в день) и длительное время (в течение 3-6 месяцев и более). Общеизвестно, что лечение ферропрепаратами не всегда оказывается эффективным, а иногда и неприемлемым, так как при приеме препаратов железа нередко возникает ряд побочных реакций: изжога, тошнота, склонность к запорам или диареи, рвота, обострение заболеваний печени, ЖКТ, что ухудшает состояние больного и делает невозможным продолжение приема препарата. В тех случаях, когда имеются противопоказания к применению препаратов железа и при тяжелых формах ЖДА используются препараты для парентерального введения, что является неприемлемым методом для детей раннего возраста и беременных женщин.

Предотвратить побочные действия можно путем создания новых лекарственных форм, которые будут способствовать повышенной абсорбции железа в ЖКТ и других биоактивных компонентов, улучшающих его биодоступность. Витамины и микроэлементы обладают антиоксидантными свойствами и играют важную роль в функционировании всех органов и систем на уровне ферментов, и даже транскрипции генов (Зайчик, 2001). У больных ЖДА, как правило, наблюдается поливитаминная недостаточность (Allen et al., 2000), причем при тяжелом течении болезни она встречается чаще и выражена в большей степени (Подорожный, 1982; Подорожный, 1987).

Целью нашего исследования явилась разработка нового антианемического средства (AAC), содержащего физиологические количества биодоступных

соединений железа, а также витаминов, микроэлементов и других биоактивных веществ. В состав разработанного нами средства входят сульфат железа и сернокислая медь, аскорбиновая, соляная, лимонная, янтарная и глутаминовая кислоты, дистиллированная вода и сироп шиповника. Входящие в состав антианемического средства витамины, микроэлементы, аминокислоты, антиоксиданты и другие биоактивные вещества находятся в физиологических дозах и биодоступной форме, которые способствуют максимальной усвоемости и всасываемости железа. Наличие в составе AAC меди необходимо для усиления эритропоэза, так как малые дозы сульфата меди стимулируют созревание ретикулоцитов, способствуют переносу железа в гемопоэтический костный мозг, положительно влияют на обмен витаминов и микроэлементов, в том числе аскорбиновой кислоты и железа.

Аскорбиновая кислота играет важную роль в окислительно-восстановительных процессах, обладает выраженным антиоксидантными свойствами, благодаря этому способствует восстановлению 3-валентного железа в 2-валентное, образует комплекс железа – аскорбат железа, растворимый в кислой среде желудка, и поддерживает растворимость этого биотика в щелочной среде тонкой кишки (Насоловдин и др., 1996).

Лимонная кислота участвует в регуляторных процессах и широко используется при изготовлении фармакологических препаратов, так как она образует растворимые и малоионизированные комплексы с ионами металлов, что является важным и ценным свойством при создании AAC.

Применение янтарной кислоты в комплексе с лекарственными препаратами способствует усилиению их действия, снятию токсического эффекта и созданию условий лучшего проникновения этих препаратов в ткани. Наиболее важным терапевтическим эффектом этой кислоты при анемиях является то, что она увеличивает кислородную емкость гемоглобина и сдвигает кривую его диссоциации вправо (Васильев, Сафонов, 2000).

Глутаминовая кислота участвует в белковом и углеводном обмене, повышает устойчивость организма к гипоксии, стимулирует окислительные процессы, нейтрализует токсины (Машковский, 2002).

Кислота соляная разведенная способствует лучшей растворимости железа в дистиллированной воде, улучшает желудочную секрецию и оказывает консервирующее действие на AAC (Машковский, 2002).

Использование в качестве основы AAC дистиллированной воды, очищенной от примесей путем дистилляции, применяется при приготовлении лекарств, т.к. она является хорошим растворителем.

При использовании сиропа из плодов шиповника в качестве основы ААС повышается его пищевая и биологическая ценность, уменьшается потребность в аскорбиновой кислоте в 2 раза и увеличивается срок хранения до 1 года.

Таким образом, была изготовлена жидккая форма – сироп «Мурок» – для приема внутрь, в том числе для маленьких детей, содержащий  $\text{Fe}^{3+}$  (в виде сульфата), суточная доза: 80-120 мг, и  $\text{Cu}^{2+}$  (в виде сульфата), суточная доза: 2-3 мг.

Доклинические исследования, проведенные нами ранее, показали, что данное средство практически не токсично и при модельной патологии у животных проявляет высокую гемоэптическую активность. Результаты клинического испытания полностью подтверждают высокую эффективность данного состава при ЖДА у детей.

Под наблюдением находились 162 ребенка с ЖДА: дети до года – 82, с 1,1 до 5 лет – 69, от 5 до 10 лет – 6, от 10 до 15 лет – 5. Из них: легкая степень ЖДА диагностирована у 131 больного, средней тяжести – у 29 детей, тяжелой степени – у 2 детей. Больные были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 98 детей, получающих антианемическое средство, а в контрольную – 64 ребенка, которые принимали сульфат железа.

Основными сопутствующими заболеваниями были: ра�ахит – 14,7%, атопический дерматит – 6,3%, энтеробиоз – 6,3%, гипотрофия – 26%, дискинезия желчевыводящих путей – 11,2%, лямблиоз – 3%, а у 32,5% сопутствующей патологии не выявлено. При выяснении характера питания было отмечено, что в рационе преобладают мучные блюда и молоко, мясо (чаще всего из-за отсутствия денег) не употребляют-

ся.

Получить информацию об ощущениях при дефиците железа от самого ребенка раннего возраста не представляется возможным, и поэтому жалобы исходят от родителей и зависят от их внимательности, социального статуса, интеллекта. Основные жалобы, которые предъявляли родители детей в начале исследования – это наличие анемического и сидеропенического синдромов. Анемический синдром у детей проявлялся слабостью, вялостью, раздражительностью, бледностью кожи и видимых слизистых, наличием систолического шума на верхушке, кардиомегалией. Проявлениями сидеропенического синдрома была сухость и шелушение кожи, снижение аппетита, извращение вкуса, неустойчивый стул, диспептические явления, вздутие живота. Некоторые особенности клинической картины и встречаемость симптомов при ЖДА у наших пациентов представлены в таблице 1.

При изучении анамнестических данных было обнаружено, что ранее часть детей получала лечение железосодержащими таблетками ( $n=86$ ), такими как сульфат железа, ферроплекс, тардиферон, сорбифер Дурулес, ранферон. У 45 детей наблюдалась побочная реакция на препараты железа, которые проявлялись рвотой ( $n=8$ ), срыгиванием ( $n=8$ ), жидким стулом ( $n=17$ ), сыпью ( $n=5$ ), болями в животе ( $n=3$ ), запорами ( $n=1$ ), беспокойством ребенка ( $n=3$ ), вследствие этого лечение прекращалось. Остальные 43 ребенка лечение получали нерегулярно из-за экономических затруднений, неудобства формы приема и других причин.

Общее состояние детей до начала лечения оценивалась как: удовлетворительное – у 30%, относи-

**Таблица 1. Жалобы и клиническая картина ЖДА у детей.**

| Жалобы и клиника                      | Частота встречаемости признака, % |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Жалобы отсутствуют                    | 22                                |
| Плохой аппетит                        | 35                                |
| Избирательный аппетит                 | 9                                 |
| Извращение вкуса                      | 12                                |
| Диспептические расстройства           | 7                                 |
| Беспокойство                          | 9                                 |
| Бледность кожных покровов и слизистых | 67                                |
| Сухость кожи                          | 14                                |
| Отставание в физическом развитии      | 18                                |
| Отставание в психическом развитии     | 16                                |
| Систолический шум, тахикардия         | 17                                |
| Увеличение размеров печени            | 12                                |
| Увеличение селезенки                  | 4                                 |
| Неустойчивый стул                     | 17                                |
| Вздутие живота                        | 10                                |

тельно удовлетворительное – 54%, среднетяжелое – 15%, тяжелое – 1%.

Оценка лабораторных показателей проходила в динамике: в начале исследования, через 2, 4, 6 недель после начала лечения ААС и препаратаами железа. В качестве лабораторных параметров, включенных в исследование, были выбраны: количество эритроцитов, гемоглобин, цветовой показатель, гематокрит. Основные результаты исследования представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, прирост количества эритроцитов и гемоглобина в основной группе в 2,4 – 3,6 раза выше ( $0,61 \cdot 10^{12}/\text{л}$  и  $18,16 \text{ г}^{\circ}/\text{л}$ ), по сравнению с контрольной ( $0,25 \cdot 10^{12}/\text{л}$  и  $4,98 \text{ г}^{\circ}/\text{л}$ ).

Полная клиническая и гематологическая ремиссия была достигнута через 4 недели от начала лечения у 80% детей, у которых отмечалось значительное улучшение общего состояния, у 15% – незначительное, у 5% – выздоровление. В контрольной же группе эти данные получились следующие: улучшение – у 39%, незначительное улучшение – у 32%, ухудшение – у 5%, без изменений – у 23%, выздоровление – у 1%.

Следует отметить хорошую переносимость изучаемого средства и минимальные проявления побочных эффектов. Только у 14% детей прием данного средства сопровождался срыгиванием, тошнотой, в то время как в контрольной группе – у 37,5% детей – срыгивание, тошнота, рвота, срыпь, другое. Очевидно, высокая активность ААС обусловлена улучшением биодоступности компонентов и, в особенности, железа, что объясняется сбалансированностью и физиологической обоснованностью его состава.

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что разработанное нами средство обладает достаточной эффективностью и безопасностью при его использовании у детей, больных ЖДА.

**Таблица 2. Показатели периферической крови у детей с анемией в процессе лечения**

| Показатели                      | До лечения             |                           | После лечения          |                           |
|---------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|---------------------------|
|                                 | Основная группа (n=98) | Контрольная группа (n=64) | Основная группа (n=98) | Контрольная группа (n=64) |
| Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$  | $3,54 \pm 0,08$        | $3,66 \pm 0,07$           | $4,15 \pm 0,06^*$      | $3,91 \pm 0,12$           |
| Гемоглобин, $\text{г}/\text{л}$ | $99,63 \pm 2,88$       | $107,33 \pm 2,30$         | $117,79 \pm 2,77^*$    | $112,31 \pm 2,92$         |
| Цветовой показатель             | $0,76 \pm 0,02$        | $0,80 \pm 0,01$           | $0,8 \pm 0,02$         | $0,81 \pm 0,01$           |
| Гематокрит, %                   | $30,38 \pm 0,81$       | $31,56 \pm 0,74$          | $36,46 \pm 0,59^*$     | $34,10 \pm 1,16$          |

\* – различия достоверны с  $p < 0,05$

## Литература

- Баранов А.А. 1995. Состояние здоровья детей и задачи Союза педиатров России // Педиатрия. №.4. С.7.
- Бабцева А.Ф., Пушкарева Т.И., Шейна Н.В. 1995. // Российская конференция по детской гематологии. СПб. С.17.
- Василев С.Ц., Сафонов А.Б. 2000. Роль янтарной кислоты в терапии митохондриальных болезней у детей // Педиатрия. №.2. С.88-90.
- Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии 1997. // Русский медицинский журнал. Т. 5. №.19. С.1234-1242.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. 2001. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ-СПб. 687 с.
- Исакова Ж.К. 2000. Испытание антианемической добавки в лечении ЖДА у беременных женщин // Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. мед. н. 22 с.
- Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. 1999. Железодефицитные анемии у детей. М.
- Машковский М.Д. 2002. Лекарственные средства. изд.15. Т.2. С.128-129.
- Машковский М.Д. 2002. Лекарственные средства. изд.15. Т.2. С.149.
- Медико-демографические исследования. Кыргызская Республика. 1997.
- Насолодин В.В., Русин В.Я., Дворкин В.А. и др. 1996. Взаимосвязь витаминов с микроэлементами и их роль в профилактике железодефицитных состояний // Гигиена и санитария. №.6. С.26-28.
- Никуличева В.И., Садиков Ф.Г., Латыпова Л.Ф. и др. 1995. // Российская конференция по детской гематологии. СПб. С.153.
- Подорожный А.П. 1982. // Врачебное дело. №.10. С.54-57.
- Подорожный А.П. 1987. // Гематология и переливание крови. Киев. Вып.22. С.53-56.
- Соболева М.К. 2003. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста: диагностика и современная терапия // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии. Т.2. №.2. С.32-37.
- Хотимченко С.А., Алексеева И.А., Батурина А.К. 1999. Распространенность и профилактика дефицита железа

- у детей и беременных женщин: влияние пищевого фактора // Российский педиатрический журнал. №.1. С.21-29.
- Allen L.H., Rosado J.L., Casterline J.E., Lopez P., Munoz E., Garcia O.P., Martinez H. 2000. Lack of hemoglobin response to iron supplementation in anemic mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies // Am.J.Clin.Nutr. Vol.71. №.6. P.1485-1494.
- Engelmann M.D. et al. 1998. The influence of meat on non-haem iron adsorption in infants // Pediatric Research. №.43. С.768-773.
- Frewin R. et al., Henson A., Provan D. 1997. Iron deficiency anemia // BMJ. 314. P.360-363.
- Ziegler E.E., Jiang T., Romero E., Vinco A., Frantz J.A., Nelson S.E. 1999. Cow's milk and intestinal blood loss in late infancy // J.Pediatr. 136(6). P.720-726.

