

**С.К.РАСУЛОВ, С.М.БАХРАМОВ,
Г.Т.КАЛМЕНОВ, А.А.БУГЛАНОВ**

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЙ МИКРОЭЛЕМЕНТОЗ У ДЕТЕЙ

МОНОГРАФИЯ

*Государственное научное издательство
«Ўзбекистон миллий энциклопедияси»*

Ташкент – 2010

Б – 49

ББК: 51.1(5y)4

В монографии представлены данные о микроэлементозах, биологической роли железа. Дается клиническая классификация микроэлементозов, разработанная авторами освещены вопросы частоты встречаемости железодефицитного микроэлементоза у детей школьного возраста дана оценка современных методов диагностики, клинического течения отдельных форм железодефицитных состояний. В том числе приводятся методы коррекции и профилактики железодефицитного микроэлементоза у детей, разработанные в исследованиях авторов.

Данная монография предназначена для врачей общей практики, гематологов, педиатров, неонатологов, инфекционистов, эндокринологов, студентов медицинских ВУЗов.

**Ответственный
редактор**

д.м.н., проф. И.Т.Саломов

Рецензенты:

д.м.н., проф. Х.М.Маматкулов,

д.м.н., проф. Х.К.Фарманкулов

ISBN 978-9943-07-097-4

*Государственное научное издательство
«Ўзбекистон миллий энциклопедияси», 2010*

ВВЕДЕНИЕ

Нутриентные дефициты являются весьма распространенными патологическими состояниями в человеческой популяции, так например, около 1 млрд. человек на Земле по данным ВОЗ (1998, 2000) страдает от дефицита йода, а нутриентный дефицит железа занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний у человека. По данным той же ВОЗ (2000) около 1,5 млрд человек на планете страдают дефицитом железа, причем 50 % случаев приходится на долю манифестного дефицита железа или железодефицитной анемии (ЖДА). В этом смысле, пожалуй, ни одно другое патологическое состояние не является таким массовым. Особенно проблема дефицита железа актуальна для развивающихся стран, где у половины детей раннего возраста наблюдается железодефицитная анемия (ЖДА). Многочисленными исследованиями показано, что кроме алиментарных факторов, развитию микроэлементозов способствуют природные условия так называемых биогеохимических провинций, в почвах и водах которых выявляется низкое содержание тех или иных микроэлементов (Авцын А.П. и др., 1991; Кудрин А.В. 1998; Бертман Э.Б, 1998; Назаренко Н.В. и др., 1999).

Дефицит железа - одно из самых распространенных в мире алиментарно-зависимых состояний, часто встречающихся у грудных детей, детей раннего возраста, подростков, женщин фертильного возраста, лиц пожилого и старческого возраста, при определенных физиологических состояниях-беременности и лактации. Дети раннего возраста наиболее чувствительны к дефициту железа, так как из-за быстрого роста, обусловленного акселерацией, у них значительно увеличены потребности в пищевом железе, которые, как правило, не покрываются из пищевых диет в силу маргинального ограниченного содержания железа в пищевом рационе, либо в силу низкой биодоступности этого железа из диет. Девочки - подростки и женщины фертильного возраста склонны к развитию дефицита железа, также в силу того, что они имеют кровопотери в менструальный период, а также в силу увеличенных потребностей в железе в период беременности и лактации. Манифестным, клинически выраженным проявлением дефицита железа в организме является железодефицитная анемия.

Анемия - в переводе с греческого - "бескровие" (anaemia; "an" - без, "haima" - кровь). Анемия - патологическое состояние, характеризующееся уменьшением содержания гемоглобина и/или количества эритроцитов в единице объема крови, приводящее к

нарушению снабжения тканей кислородом (гипоксемии и тканевой гипоксии).

Среди серьезных последствий железодефицитной анемии для организма, вызывающих беспокойство специалистов различного профиля - гематологов, педиатров, невропатологов и др. Следует отметить её прямое негативное влияние железодефицитной анемии на психомоторное развитие детей, их интеллект.

Адекватное потребление железа определяется тремя основными факторами: содержанием его в рационе, биодоступностью железа из тех или иных продуктов и наличием веществ в рационах питания, способствующих абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте или наоборот ингибирующих абсорбцию.

Распространенность дефицита железа (сидеропении) составляет от 17,5 % у школьников до 30-60 % у детей раннего возраста. В Республике Узбекистан распространенность дефицита железа (латентных и манифестных клинических форм) по разным оценкам колеблется от 17,5% у школьников до 76% у детей раннего возраста.

Развитие дефицита железа в организме имеет определенную стадийность. Выделяют последовательно развивающиеся стадии железодефицитного состояния (ЖДС) - прелатентный дефицит железа первую стадию развития ЖДС, характеризующийся истощением тканевых запасов железа, уровень гемоглобина крови при этом остается в норме. Латентный дефицит железа - вторая стадия дефицита железа, характеризующийся продолжающимся истощением депонированного запасного железа, лабораторным признаком чего является снижение содержания в сыворотке крови маркера такого состояния, так называемого сывороточного ферритина и повышение содержания в сыворотке крови железотранспортного белка трансферрина (феномен гипоферритинемии и гипертрансферринемии). Уровень гемоглобина крови, а также плазменный фонд железа, маркером которого является, уровень сывороточного железа остаются в пределах нормальных значений этих показателей. На этой стадии железодефицитного состояния отмечается снижение ферментативной активности многочисленных железосодержащих и железозависимых ферментов, которое обуславливает так называемый сидеропенический синдром. И наконец, третья стадия железодефицита в организме - это собственно манифестный дефицит железа или железодефицитная анемия, характеризующаяся всем спектром клинико-лабораторных проявлений - практически полным истощением запасов железа в организме, снижением

синтеза гемоглобина и, следовательно, падением концентрации гемоглобина в крови. Появляются морфологические изменения эритроцитов в виде микроцитоза, анизоцитоза, пойкилоцитоза, уменьшается насыщение эритроцитов гемоглобином, в связи с чем возникает гипохромия. На этом фоне развивается анемическая гипоксия, появляются дистрофические изменения в тканях и органах.

Терапия ЖДА, как правило, направлена на устранение причины и восполнение дефицита железа, путем заместительной терапии лекарственными железосодержащими препаратами. Как правило, в заместительной терапии используют препараты железа для перорального применения. Длительность основного курса лечения препаратами железа составляет 6-10 недель в зависимости от степени тяжести выявленной ЖДА. Парентеральные препараты железа при лечении ЖДА должны использоваться только по жизненным показаниям, в тех случаях, когда исключается применение медикаментозного железа перорально.

Профилактика ЖДС у детей проводится на стадии беременности их матерей и у детей из группы риска. Она должна начинаться в антенатальном периоде развития плода. Всем женщинам во второй половине беременности целесообразно профилактическое назначение пероральных ферропрепаратов или поливитаминов, обогащенных железом.

Профилактика дефицита железа может проводиться с помощью дополнительного приема витаминно-минерального комплекса, который должен удовлетворять ряду требований.

ГЛАВА 1. ПОНЯТИЕ О МИКРОЭЛЕМЕНТОЗАХ

1.1. Определение терминологии – микроэлементоз, макро-, микро-, биоэлементы

Дефиниции (лат. definitio – определение). Микроэлементами (МЭ) называют биоэлементы, присутствующие в организме человека в следовых количествах (англ. «trace elements») (А.В.Скальный, 1999). Патологии человека и животных, обусловленные дефицитом жизненно необходимых (или «эссенциальных» от англ. «essential») микроэлементов или их избытком, получила свое объединяющее название – микроэлементозы (Авцын А.П. и др., 1983).

После длительного периода накопления информации по различным аспектам обмена микроэлементов назрела необходимость осознания микроэлементозов в качестве нового класса болезней человека с установленной этиологией, но не всегда ясным или недостаточно изученным патогенезом.

В настоящее время принято подразделять микроэлементозы на две основные группы: гипермикроэлементозы, возникающие при избыточном поступлении в организм МЭ и гипомикроэлементозы, развивающиеся при дефиците эссенциальных МЭ. Если первые в большей мере известны медикам, особенно профпатологам, то вторые явно недостаточно изучены клиницистами, и практически не описаны патологические проявления подавляющего большинства из них (Жаворонков А.А., 1976).

Хронический дефицит в пищевом рационе эссенциальных МЭ вызывает характерную для каждого из них картину гипомикроэлементозов. Наряду с этим все гипомикроэлементозы объединяются рядом общих закономерностей их развития (Садыкова С.С., 1993; Воробьев П.А., 2001). Все они сопровождаются нарушением иммунного гомеостаза со снижением иммунной резистентности. Дефицит микроэлементов никогда не бывает изолированным, а всегда характеризуется кооперативным микроэлементным дисбалансом и проявляется существенным нарушением разных видов обмена с соответствующими морфологическими проявлениями.

Известно, что МЭ обладают широким спектром синергических и антагонистических взаимоотношений. G.N.Schrauzer (1984) показал существование 105 двусторонних и 455 трехсторонних кооперативных взаимодействий только между 15 известными

эссенциальными МЭ (Fe, J, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Ni, V, Se, Mn, As, F, Si, Li). Такое многообразие взаимодействий создает базу для развития дисбаланса микроэлементного гомеостаза, столь характерного для дефицита даже одного эссенциального элемента.

Следует отметить, что дефицит многих МЭ связан не только с недостаточным поступлением в организм в силу, например, мальабсорбции этих МЭ, но и с нарушением их транспорта в организме и утилизации тканями. Недостаточность эссенциальных микроэлементов как феномен имеет исключительное значение в педиатрической практике, порождая проблему вскармливания недоношенных и грудных детей. Наиболее часто подвергающиеся нарушениям обмена микроэлементов в организме, это - беременные и кормящие женщины, дети и подростки в период интенсивного роста, дети с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в том числе с дисбактериозом кишечника), эндокринной системы, а также спортсмены, и дети с недостаточным питанием (Авцын А.П., 1990; Давронов М.Э. и др., 2005).

Для нормальной жизнедеятельности организма необходимо не только регулярное поступление в организм макро- и микроэлементов, но и их физиологически гармоничное сочетание. Дело в том, что химические элементы не синтезируются в организме, а поступают извне с пищей, водой, воздухом, через кожу и слизистые.

Изучение содержания микроэлементов в природной среде (почва, вода, растения, продукты питания) представляет собой большой научно-практический интерес, так как оно позволяет дать сравнительную гигиеническую оценку степени обеспеченности различных природных субстратов биоэлементами. Вместе с тем, подобные исследования, проводимые в разных природно-климатических зонах, могут служить предпосылкой для установления различий биогеохимических провинций и выявления очагов распространения эндемических заболеваний (Виноградов А.П., 1983).

В последние годы на стыке геохимии, физической и медицинской географии, биологии и физиологии сформировалось новое направление – геохимическая экология (Зербино Д.Д., 1996; Сусликов В.Л., 1999), занимающаяся исследованием влияния геохимических факторов среды на организм человека.

Диагноз биогеохимической патологии далеко не всегда прост, тем более что она нередко может иметь субклиническое течение. Чаще всего известны ее клинические макро- и микросимптомы, однако и при этих случаях (как при субклиническом)

окончательное заключение может быть дано только в результате целенаправленных химических и биохимических исследований всех компонентов внешней среды (включая так называемые пищевые цепи), а также жидкостей и тканей организма.

Экзогенный дефицит эссенциальных микроэлементов и загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами, в первую очередь, сказывается на здоровье детей, так как известно, что интенсивное накопление различных токсичных элементов может происходить еще в плаценте. Это приводит к врожденным уродствам, снижению иммунитета, развитию различных болезней, зачастую с хронизацией патологического процесса, задержке умственного и физического развития (Маймулов В.Г. и др, 2000).

Определение содержания микроэлементов в лекарственном растительном сырье представляет интерес в связи с высокой биологической ролью отдельных химических элементов. Биологическая активность металлов во многом определяется тем, какое место они занимают в периодической системе Менделеева. Установлено участие элементов четвертого периода (горизонтального ряда) в процессах кроветворения (это можно изобразить в виде схемы: $Ti > Y > Cr > Mn, Fe, Co, Ni, Cu > Zn > Ga > Ge > As$), при котором, наиболее активны средние элементы – марганец, железо, кобальт, никель и медь. Каждый из них обладает специфическим действием на кроветворение (Шустов В.Я., 1967).

Хорошо известны железо-, йод- и цинкдефицитные состояния, изучаются селендефицитные состояния у детей. Изучены гипокобальтоз, гипофтороз, гипованадоз, гиполитиоз, гипобромоз, гипокадмиоз, гипоникелез и др. Синдромы дефицита микроэлементов и коррекции их хорошо воспроизводятся на лабораторных животных.

1.2. Диагностика и классификация микроэлементозов

Диагностика микроэлементозов

На сегодняшний день в верификации макро- и микроэлементозов у человека приняты методы определения биоэлементов в цельной крови, в ее сыворотке и эритроцитах, моче, волосах, ногтях, слюне, зубном дентине и костной ткани (Кирсанов А.И и др., 2001; Транковская Л.В. и др., 2004; Zhuk L.I., Kist A.A., 1999).

Процедура количественного выделения элементов из всех типов биологических проб (за исключением рентгенофлюоресцентного метода *in vivo*), как правило, выполняется методом «мокрого озоления» (в растворе азотной или азотной+хлорной кислоты) в

открытой посуде или под давлением (в автоклавах, тефлоновых бомбах, установках микроволнового разложения). Широкое распространение получил метод атомно-абсорбционный спектроскопии (ААС) с пламенной атомизацией жидких проб (Рогульский Ю.В. и др., 1997), который наряду с такими достоинствами, как высокая чувствительность и селективность, имеет и существенный недостаток – это большой объем пробы – около 1 мл на 1 определение, что при 5-7 параллельных измерениях (для обеспечения доверительной вероятности 0,95) требует значительных количеств сыворотки и не позволяет проводить ежедневный анализ, а при обследовании детей при таких условиях малопримем. Данный метод, как правило, используется при анализе цельной крови и мочи. В последнее время получил широкое распространение и считается весьма эффективным метод определения элементов в биосредах человека с помощью атомной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрией (ИСП-МС), которые позволяют в одной пробе одновременно определять 20 и более макро- и микроэлементов, что очень важно при оценке взаимодействия и взаимовлияния в организме человека одних элементов с другими (Скальный А.В., 1999). Кроме вышеназванных аналитических методов, при определении макро- и микроэлементного состава биосубстратов человека используются нейтронно-активационный анализ (НАА) (Ревич Б.А., 1994; Zhuk L.I., Kist A.A., 1999), лазерный спектрографический и рентгенофлюоресцентный методы (Скальный А.В., 2001), *in vivo* (при определении в живых костных тканях). НАА имеет ряд преимуществ перед ААС – возможность многоэлементного одновременного анализа, быстрота получения результатов, простота предварительной обработки проб.

В последнее время все больший интерес представляет анализ с помощью метода нейтронно-активационного анализа волос для выявления состояния обмена микроэлементов в организме (Скальный А.В., 1997; Zhuk L.I., Danilova E.A. et al., 2001). В связи с этим уместно отметить, что согласно имеющимся в литературе данным, содержание микроэлементов в волосах отражает микроэлементный статус организма в целом, и пробы волос являются интегральным показателем минерального обмена. Во многих отношениях волосы являются подходящим материалом для такого рода исследований и имеют ряд преимуществ:

- проба может быть получена без травмирования больного,
- для хранения материала не требуется специального оборудования,

- волосы не портятся и сохраняются без ограничения во времени.

Волосы используются и как биопсийный материал в оценке состояния питания (Мжельская Т.И., 1983; Нетребенко О.К., 1999) и в клинической диагностике (Тураев А.Т. и др, 1985), ибо известно, что содержание микроэлементов в волосах отражает их концентрацию в организме, а также состояние метаболизма.

Среднее содержание изученных микроэлементов в волосах, по данным различных авторов (Мжельская Т.И. и др, 1983; Транковская Л.В. и др., 2004) таковы- железо – 15,3-40,0 мкг/г, цинк – от 30,6 до 312,9 мкг/г, медь – от 1,5 до 64,3 мкг/г, марганец – от 0,9 до 32,0 мкг/г.

Классификация микроэлементозов

Большой вклад в развитие учения об экологической и географической патологии, биологической роли, диагностики и лечения микроэлементозов у человека внесли научные исследования А.П.Авцына, А.А.Жаворонкова, А.И.Венчикова, А.И.Войнара, Г.А.Бабенко, Л.Р.Ноздрюхиной, А.В. Скального и др. Этими учеными созданы научные школы в ряде институтов России, которыми изучаются различные аспекты проблемы микроэлементозов. В Центральной Азии значительно обогатили науку о МЭ исследования А.А.Кист, Л.И.Жук, С.М.Бахрамова и др.

Элементы необходимые организму для построения и жизнедеятельности клеток и органов, называют биогенными элементами. Существует несколько классификаций биогенных элементов:

А) По их функциональной роли:

1) органогены, в организме их 97,4% (С, Н, О, N, Р, S);

2) элементы электролитного фона (Na, K, Ca, Mg, Cl). Данные ионы металлов составляют 99% общего содержания металлов в организме;

3) Микроэлементы – это биологически активные атомы центров ферментов, гормонов (переходные металлы).

Б) По концентрации элементов в организме биогенные элементы делят на:

1) макроэлементы;

2) микроэлементы;

3) ультрамикроэлементы.

Биогенные элементы, содержание которых превышает 0,01% от массы тела, относят к макроэлементам. К ним отнесены 12 элементов: органогены, ионы электролитного фона. Элементы K, Na, Mg, Fe, Cl, S относят к олигобиогенным элементам. Содержание их в организме колеблется от 0,1 до 1%. Биогенные элементы, суммарное содержание которых составляет величину порядка 0,01%, относят к микроэлементам. Содержание каждого из них 0,001% (10^{-3} – 10^{-5} %). Большинство микроэлементов содержатся в основном в тканях печени. Это депо микроэлементов. Некоторые микроэлементы проявляют сродство к определенным тканям (йод - к щитовидной железе, фтор - к эмали зубов, цинк - к поджелудочной железе, молибден - к почкам и т.д.). Элементы, содержание которых меньше чем 10^{-5} %, относят к ультрамикроэлементам. Данные о количестве и биологической роли многих элементов невыяснены до конца. Некоторые из них постоянно содержатся в организме животных и человека: Ga, Ti, F, Al, As, Cr, Ni, Se, Ge, Sn и другие. Биологическая роль их мало выяснена. Их относят к условно биогенным элементам. Другие примесные элементы (Te, Sc, In, W, Re и другие) обнаружены в организме человека и животных, и данные об их количестве и биологической роли не выяснены. Примесные элементы также делят на аккумулирующиеся (Hg, Pb, Cd) и не аккумулирующиеся (Al, Ag, Co, Ti, F).

По мнению А.В.Бгатова (1997) таблица Менделеева с точки зрения физиков и химиков, биологов еще недостаточна. Ведь место, занимаемое в ней каким-либо элементом, еще не определяет место этого элемента в живом организме. В настоящее время наблюдается невероятная путаница в делении элементов по их отношению к живым организмам – на биогенные и абиогенные, на макро-, микро- и, а теперь уже и на ультрамикроэлементы, ятрогенные (т.е. вроде бы и нужные, но вредящие), эссенциальные (жизненно важные) и условно эссенциальные, токсичные и условно токсичные. Все перечисленные выше классификации по сути своей искусственны. В самом деле, само деление биогенных элементов на макро- и микроэлементы напоминает попытку подразделить всех животных на “больших” (бегемот, кит, акула...) и “маленьких” (мышь, колибри, кузнечик...). Так, железо в животном организме до сравнительно недавнего времени относили к макроэлементам, но, убедившись в том, что свыше 90% его связано с гемоглобином, “перевели” его в микроэлементы.

Общее число элементов, определяемых как жизненно важные, варьирует у разных авторов в весьма широких пределах. Например, один из классиков биохимии А.Ленинджер (1974) полагает, что

таковых лишь 22, да и то, с его точки зрения, только 16 из них встречаются во всех классах организмов.

Согласно классификации П.Аггет (1985), к четырем органогенам (кислород, углерод, водород и азот) и семи макроэлементам (фосфор, сера, натрий, калий, магний, кальций, хлор), как важнейшим эссенциальным элементам, следует добавить еще девять: *железо, медь, цинк, марганец, хром, селен, молибден, йод, кобальт*. Всего жизненно важных элементов – 20.

Один из выдающихся специалистов по микроэлементам В.Мерц (1982), предлагает к 11 органогенам и макроэлементам (о количественном и качественном составе этой группы, по сути, никто не спорит) добавить следующие элементы, избыток или дефицит которых имеет значение для здоровья человека: *железо, медь, цинк, хром, селен, молибден, йод, кадмий, свинец и ртуть*. Таким образом, всего получается 21, жизненно важных микроэлемента.

Согласно более широкой трактовке, предлагаемой М.Анке и др. (1989), к эссенциальным микроэлементам, наряду с “классическими” эссенциальными элементами П.Аггетта (см. выше), следует отнести “новые” эссенциальные: *фтор, кремний, олово, ванадий, никель, мышьяк, кадмий, литий, свинец*. Всего их будет 29.

К органогенам традиционно причисляют, учитывая их общее содержание в живом веществе (98,72 ат%), четыре элемента: кислород, углерод, водород и азот, – именно в данной последовательности, исходя из их весовых отношений (т.е. г/т). Более правильным будет, однако, их расположение в такой последовательности- водород, кислород, углерод, азот, – поскольку биология оперирует соотношениями атомов в живом веществе. К четырем указанным выше элементам, описанные свойства которых и их несомненное преобладание в атмосфере и гидросфере древней Земли явились гарантией включения еще в доклеточные формы жизни, необходимо добавить в качестве первичных элементов жизни еще два – фосфор и серу. Эти шесть элементов, с точки зрения биогенной классификации, следует отнести к элементам первой группы, или к первоэлементам. Под общим названием “макроэлементы” можно объединить еще шесть – *калий, натрий, кальций, магний, хлор, кремний*. Они составляют вторую группу. А.В.Богатовым (1997) приводятся обобщенные данные относительно эволюционно-генетического подхода к изучению спектра химических элементов, участвующих в метаболизме человека и высших млекопитающих. Классификацию элементов А.В.Богатова (1997) можно с полным правом считать *естественной*,

поскольку в основе ее лежит достаточно логичный и последовательный эволюционный принцип. Все элементы Периодической системы Менделеева подразделены на два типа: **биогенные**, т.е. участвующие в метаболизме живых форм, и **абиогенные**, т.е. все остальные. Биогенные элементы, в свою очередь, подразделены на пять групп, причем их иерархия от момента включения в метаболизм организмов на ранних этапах развития живой материи до четвертичного периода в целом соответствует распространенности их в живых организмах. Ясно, например, что:

- ✓ первоэлементы являются сквозными для *всех форм жизни* на Земле, т.е. *присущи* всем формам жизни;
- ✓ макроэлементы – сквозными для *всех животных* организмов;
- ✓ эссенциальные микроэлементы – сквозными для *всех млекопитающих*;
- ✓ условно эссенциальные – сквозными для *отдельных семейств* млекопитающих;
- ✓ брэйн-элементы – сквозными для *высших млекопитающих и человека*.

Абиогенные элементы подразделены на три группы по отношению к живым организмам. Исчерпывающая мотивировка такого деления приведена в тексте.

Самое главное, как нам кажется, то, что настоящая таблица функциональна. Она является одной из первых попыток подобного рода классификации, если не первой такой попыткой, и, несмотря на все свое несовершенство и предварительный характер, может оказаться полезной в различных областях естественных наук, включающих теорию эволюции, генетику, медицину.

По современным представлениям к жизненно важным микроэлементам относят железо, йод, медь, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром, фтор, ванадий. Микроэлементный гомеостаз может нарушаться при недостаточном поступлении эссенциальных микроэлементов или избыточном попадании токсических микроэлементов. В России состояния, связанные с изменением микроэлементного гомеостаза, принято называть микроэлементозами.

Вышедшие в свет в последние 20-25 лет научные труды, посвященные изучению проблемы микроэлементозов у детей, побудили клиницистов ещё раз пересмотреть классификацию микроэлементозов. Здесь уместно отметить, что наряду с указанными А.П.Авцыном и др. (1991) синдромами

биогеохимического генеза, были выделены мономикрэлементозы, т.е. заболевания, которые в основном связаны с избытком или дефицитом того или иного микроэлемента. В последующем стали диагностироваться полимикрэлементозы – болезни, в этиологии которых существенную роль играет дефицит нескольких микроэлементов или их дисбаланс с некоторыми макроэлементами. К ним относятся кариес зубов, мочекаменная болезнь, эндемический зоб, группа анемий сложной биогеохимической природы (включая железодефицитные) и т.д.

Установлено, что в некоторых биогеохимических провинциях бывает избыток или недостаток определенных микроэлементов, не обеспечивается сбалансированное биоэлементами питание организма, что приводит к возникновению заболеваний на данной территории. Заболевания, вызываемые избытком или недостатком биоэлементов в определенном регионе, называют эндемическими заболеваниями, а значительное их распространение - эндемией.

А.П.Авцыным и его соавтором (1991) для обозначения всех патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком и дисбалансом макро- и микроэлементов, введено понятие микрэлементозов и предложена следующая классификация:

- ✓ *Природные эндогенные (врожденные, наследственные);*
- ✓ *Природные экзогенные (вызванные дефицитом МЭ, вызванные избытком МЭ, вызванные дисбалансом МЭ);*
- ✓ *Техногенные (промышленные, соседские, трансгрессивные);*
- ✓ *Ятрогенные (вызванные дефицитом МЭ, вызванные избытком МЭ, вызванные дисбалансом МЭ).*

Соседские и трансгрессивные техногенные эндемии возникают у лиц не принимающих прямого участия в процессе производства. Трансгрессивные техногенные заболевания химической природы появились сравнительно недавно в связи с резким возрастанием промышленного загрязнения внешней среды в индустриально развитых странах. Вспышки их регистрируют не по соседству с предприятием, а на значительном отдалении от него, причем перенос специфической химической вредности, осуществляется за счет процессов атмосферной циркуляции. Такие трансгрессивные поражения животных и растений вследствие «кислотных дождей» возникают в результате массивного выброса в атмосферу в основном сернистых и азотных окислов. Эти дожди регулярно

наблюдаются в Канаде, Северной Англии, Швеции, а также и в Узбекистане.

Проявления патологий человека, обусловленных микроэлементами, крайне многообразны. Многие микроэlementозы имеют сложное происхождение и зависят не только от одних микроэлементов, но и от совокупного воздействия ряда эндо- и экзогенных факторов. Доказано, что дефицит МЭ – безусловный спутник социально-экономического неблагополучия и, прежде всего, несбалансированного питания населения. Кроме этих причин, развитию микроэlementозов способствуют природные особенности геобиологических (биогеохимических) провинций, обусловленные очень низким содержанием тех или иных МЭ в их почвах и водах (Кудрин А.В., 1998).

Нозологическая единица микроэlementозов исходит из понятия «микроэлементы». По А.И.Перельману (1979) под термином «микроэлементы» понимаются элементы, содержащиеся в тканях организмов в очень малых количествах 0,01% и менее, по Б. Мейсону (1971) - < 0,05%, по В.В. Добровольскому (1983) - < 0,1%, по А.П. Авцыну и А.А. Жаворонкову (1983) – 0,001 (10^{-3} - 10^{-12} %) и менее процентов (А.Н.Гусейнов, 1989).

В.А. Тутельяном с соавтором (1999) разработана новая классификация минералов. Все минералы делятся на 2 группы:

1. По жизненной необходимости

-Эссенциальные(необходимые) - Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn;

-Условно-эссенциальные - As, B, Br, F, Li, Ni, V, Si;

-Токсичные - Al, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Ti;

-Потенциально-токсичные - Ge, Au, In, Rb, Ag, Ti, Te, U, W, Sn, Zr и др.

2. По иммуномодулирующему эффекту

-Эссенциальные для иммунной системы – Fe, I, Cu, Zn, Co, Cr, Mo, Se, Mn, Li;

-Иммунотоксичные - Al, As, B, Ni, Cd, Pb, Hg, Be, Ba, Vi, Ti, Au и др.

Академиком А.П.Авцыным с соавтором (1991) разработана рабочая классификация микроэlementозов, которая находит применение в научной медицине. По терминологии введенной А.П.Авцыным выделены: мономикроэlementозы и полимикроэlementозы, т.е. заболевания, которые в основном, связаны с избытком или дефицитом одного микроэlementа, например, флюороз, цинкдефицитный синдром, арсеноз, бериллиоз

и др., а также двух и более микроэлементов, например, дефицит железа, цинка, меди и т.п.

Однако, эта классификация составлена по общим этиопатогенетическим принципам, по этой причине она для практической медицины малодоступна. Классификация А.П.Авцына отражает принципиально важное положение о происхождении и механизме формирования заболеваний биогеохимической природы. Исходя из этого, на основе классификации А.П.Авцына (1991), нами разработана и предложена нижеследующая клиническая классификация микроэлементозов предназначенная для использования в педиатрической практике, доложенная на I съезде гематологов и трансфузиологов и VI съезде педиатров Узбекистана (2004, 2009) (методические рекомендации и информационное письмо утверждены УМС МЗ РУз) (табл. 1).

Таблица 1.
Клиническая классификация микроэлементозов (МЭтоз) у детей

Нозологическая единица	Этиологические стимулы	Течение	Степень тяжести	Осложнения
1. ГипоМЭтоз 2. ГиперМЭтоз 3. ДисМЭтоз 4. МоноМЭтоз 5. ПолиМЭтоз 6. Болезнь, синдром, состояние	1. Неуточненные 2. Уточненные: 2.1. Эндогенные: а) врожденные б) наследственные в) приобретенные (первичные, вторичные) 2.2. Экзогенные: а) алиментарные б) природные биогеохимические в) техногенные (соседские, трансгрессивные) 2.3. Ятрогенные	1. Острые 2. Хронические, стадии: а. прелатентные б. латентные в. манифестные	Легкая Среднетяжелая Тяжелая	1. Неосложненная 2. Осложненная: а) локальные (кожные, эпителиальные) б) системные (с вовлечением кроветворной, психоневрологической, эндокринной, дыхательной и др.)

Примеры:

1) Железодефицитный МЭтоз (алиментарной этиологии). Хроническое течение, стадия манифестации – анемия. Среднетяжелая степень. Нарушение функции кроветворения.

2) Медьдефицитный МЭтоз, неуточненной этиологии. Хроническое латентное течение (лабораторно подтвержденное), без клинических проявлений и осложнений.

3) ДисМЭтоз, избытком кальциевого и дефицитом фосфорного обмена, Мочекаменная болезнь, эндогенно-наследственной этиологии, хроническое течение, стадии манифестации, осложненная вторичным пиелонефритом.

4) Йоддефицитный микроэлементоз. Эндогенно-природной этиологии. Хроническое течение, стадии манифестации. Легкая степень. Осложнение-гипотиреоз, диффузный зоб, аутоиммунный тиреоидит, поражение ЦНС.

Предлагаемая классификация имеет ряд преимуществ:

1. Возможность её использования в педиатрической практике, в частности - детской гематологии, неонатологии, эндокринологии, гастроэнтерологии, нефрологии, неврологии и других дисциплинах.

2. Оценка медико-экологической ситуации территорий и проведение социально-гигиенического мониторинга.

3. Оценка индивидуального микроэлементного статуса у детей для уточнения имеющихся отклонений в состоянии здоровья.

4. Необходимость организации оздоровительных мероприятий с уделением особого внимания коррекции микроэлементного статуса у детей, путем элиминации избытка токсичных элементов и возмещения дефицита эссенциальных.

Разработанная нами клиническая классификация микроэлементозов у детей позволяет раскрыть клинико-гематологические особенности дефицита основных микроэлементов (железа, цинка, меди, и др.), а также выявить эффективность диагностической, профилактической работы при дефиците, дисбалансе и избытке макро- и микроэлементов.

Полимикроэлементозы - болезни, в этиологии которых существенную роль играют несколько микроэлементов или их дисбаланс. К ним относятся: кариес зубов, эндемический зоб, мочекаменная болезнь, анемии биогеохимической природы, болезнь Кешана и др.

Гипомикроэлементоз (гипоМЭтоз). Под этим термином подразумеваются симптомы и синдромы заболеваний, вызванных недостатком химических элементов в организме. Хронический дефицит в пищевом рационе различных биоэлементов вызывает характерную для каждого из них картину гипомикроэлементоза. Установлено, что в некоторых биогеохимических провинциях бывает недостаток определенных микроэлементов в организме, не обеспечивается сбалансированное минеральное питание человека, что приводит к возникновению заболеваний у людей, проживающих на данной территории. Заболевания, связанные с

недостатком элементов в определенной местности, называют эндемическими заболеваниями (йодные, фторные, кальциевые, медные и др.) биогеохимических провинций. Симптомы гипомикроэлементозов проявляются как признаки или симптомы, свойственные многим заболеваниям и поэтому не всегда оцениваются врачами. Гипомикроэлементозы по происхождению могут быть двух видов: вследствие дефицита одного микроэлемента – мономикроэлементоз, и вследствие дефицита нескольких микроэлементов – полимикроэлементоз.

Гипермикроэлементозы - патологические состояния, возникающие при избыточном накоплении в организме микроэлементов. Это состояние более известно практическим врачам, чем гипомикроэлементозы. Обычные микроэлементы, когда их концентрация в организме превышает биотическую концентрацию, оказывают токсическое воздействие на организм.

Дисмикроэлементоз – это патологическое состояние, возникающее вследствие дисбаланса содержания нескольких микроэлементов в организме. Микроэлементный дефицит нередко характеризуется микроэлементным дисбалансом и проявляется существенным нарушением разных видов обмена (минерального, жирового, углеводного и белкового) (А.А. Жаворонков и др., 1997).

Болезнь, синдром, состояние. Различные промышленные загрязнения окружающей среды привели к появлению ранее малоизвестных или новых, острых и хронических заболеваний человека, в основе которых лежат химические и физические антропогенные экологические стимулы. Химические болезни – новая значительная группа заболеваний, о многих из них еще нет достаточных знаний, и их пока просто не выделяют. По мнению Д.Д.Зербино (1996) «экологическая патология» – это в более широком значении включает и географическую патологию, и профессиональные заболевания, и токсикологию. Экологические болезни – заболевания, имеющие конкретные этиологические начала (агенты), клинику, патогенез, морфогенез, исходы. Чаще всего это хронические химические болезни (например, сатурнизм, фторидная болезнь, таллиевая болезнь, «японская патология» – болезнь Минаматы).

Этиологический стимул. Термин «этиологические факторы» многими авторами (Д.Д.Зербино, 1996; ВОЗ, 1990) используется, как термин «стимул» - конкретный этиологический агент. Нами выделены две группы этиологических стимулов – неуточненные и уточненные. В случае, когда выяснение этиологии болезни установить невозможно или отсутствуют специальные лабораторные методы исследования в клинических условиях, при

наличии явных клинических признаков – используется термин неуточненный микроэлементоз. Когда этиологический стимул устанавливается анамнестически, объективными и клиническими признаками или специальными (биохимическими и экспериментальными) исследованиями, то это уточненный микроэлементоз. Деление уточненных МЭтозов по нижеследующему приемлемо клиницистам – эндогенные врожденные (наследственные) и приобретенные (первичные, вторичные); экзогенные: алиментарные, природные биогеохимические, техногенные (промышленные, соседские и трансгрессивные); ятрогенные.

Например, цинкдефицитное состояние может быть как эндогенного, врожденного и генетического характера заболевание, в виде энтеропатического акродерматита и серповидноклеточной анемии. Первичные приобретенные цинкдефицитные состояния встречаются при нарушении всасываемости цинка при аномалиях развития желудочно-кишечного тракта или после хирургических резекций желудка, кишечника, а также вторичными – на фоне основного заболевания.

Нами как дополнение к классификации А.П.Авцына, введены алиментарные причины. Экзогенные алиментарные причины микроэлементозов легко установить врачу при сборе анамнеза от каждого индивидуального больного. Так, как частота эндемической заболеваемости во многом может зависеть не от биогеохимических, а социальных, этнических, семейных и индивидуальных особенностей питания (рациона). К экзогенным алиментарным микроэлементозам относятся дефициты железа, цинка, меди, кальция. Пища и вода загрязненные тяжелыми металлами, представляют угрозу для здоровья детей. Так, загрязнения тяжелыми металлами окружающей среды могут быть причиной гипермикроэлементозов. При этом особое внимание уделяется свинцу и кадмию. В материалах ВОЗ (Geneva, 1996, 2001) перечислены 48 пищевых продуктов, которые могут быть загрязнены этими тяжелыми металлами. В последнее время участились случаи ятрогенных МЭтозов вследствие передозировки препаратов, содержащих микроэлементы.

Течение МЭтозов характеризуется острым началом при избыточном поступлении в организм высоких доз МЭ или отравлении тяжелыми металлами. Хроническое течение МЭтозов делится на прелатентную, латентную и манифестную стадии. Прелатентная стадия характеризуется истощением запасов МЭ в депо организма, подтверждаемое лабораторными исследованиями и без клинических признаков болезни. Латентная стадия

хронических МЭтозов может протекать со скудными клиническими признаками и устанавливается обычно при специальных биохимических и других исследованиях. Манифестная стадия характеризуется явными клиническими и лабораторными проявлениями дефицита или избытка МЭ.

Степень тяжести оценивается, как легкая, средне-тяжелая и тяжелая на основании данных объективного и параклинического исследований.

Осложнения МЭтозов нами разделены на неосложненные и осложненные. Прелатентные и латентные стадии хронического течения МЭтозов зачастую протекают без осложнений. Острые течения гиперМЭтозов и манифестные стадии хронических МЭтозов могут осложняться, как местными проявлениями, например, эпителиальными и кожными при дефиците железа в организме и распространенными (системными) - в виде нарушений гемопоэза, пищеварения, психомоторной деятельности и отставания в физическом развитии.

Разработанная нами клиническая классификация микроэлементозов у детей позволяет раскрыть клинко-гематологические особенности дефицита основных эссенциальных микроэлементов (железа, цинка, меди, и др.), а также выявить эффективность диагностической, профилактической работы при дефиците, дисбалансе и избытке макро- и микроэлементов.

1.3. Современные представления о железодефицитном микроэлементозе

Проблема дефицита железа в современном здравоохранении остается чрезвычайно актуальной в связи с частой встречаемостью железодефицитных состояний среди детей и женщин репродуктивного возраста (Головень А.А., 1992; Климович Н.Н., 1998; ВОЗ, 1995; Дворецкий Л.И., 1997; Глобин В.И., 2001; Ковалева Л., 2001; Бугланов А.А., 2001; Бахрамов С.М. и др., 2004; Асадов Д.А. и др., 2005; Каримов Х.Я. и др., 2010). Железодефицитные состояния (ЖДС) – прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа и манифестный дефицит или железодефицитная анемия – один из распространенных микроэлементозов у человека (Бахрамов С.М. и др., 1999).

Существующие в литературе (Румянцев А.Г., 2001; Сулейманова Д.Н. и др., 2000; Демихов В.Г. и др., 2001; Ковалева Л.Г., 2001; Самсыгина Г.А., 2001; Малова Н.Е. и др., 2002; Щеплягина Л.А. и др., 2005; ВОЗ, 1994) сведения по диагностике, распространенности, лечению и профилактике железодефицитных

состояний у детей, особенно старшего возраста, носят разрозненный характер и явно недостаточны для ситуационного анализа в борьбе с дефицитом железа. Такой пробел существует как по Узбекистану в целом, так и по различным биогеохимическим регионам страны, в частности.

Число людей страдающих анемией довольно велико. По данным ВОЗ(1994), более 1 млрд. людей планеты страдает анемией. Анемия широко распространена среди беременных женщин и детей, возраста от 1 до 5 лет; больных этой категории в развивающихся странах 50 – 60% и в промышленно-развитых – 10-20%. Распространенность железодефицита очень высока в Южной Азии (достигает до 90%) и в Африке. Нет сомнений, что дефицит железа поражает больше людей, чем дефицит других микроэлементов, и его распространенность не зависит от одного географического фактора.

На основании результатов, представленных рядом стран, существует возможность расчета распространенности железодефицитных состояний по данным частоты железодефицитных анемий. Так, например, частота ЖДА от 30 до 40% означает, что в популяции у 80-100% представителей имеются железодефицитные состояния [ВОЗ, 1995].

По данным Н.Н.Климковича (1998), распространенность ЖДА у детей до 15 лет, проживающих в Беларуси, составила 403,1 на 100 тыс. детского населения, ежегодно заболеваемость имела тенденцию к увеличению в среднем на 35,2 на 100 тыс. детского населения.

По данным Т.И.Юдиной (1989), среди 2046 детей Кировской области РФ в возрасте 10-14 лет методом непреднамеренного отбора железодефицитные состояния выявлены у 8,5% обследованных. У каждого тринадцатого школьника нарушение обмена железа протекало по типу латентного дефицита железа, а у каждого девятого из 1000 обследованных школьников верифицирована ЖДА легкой степени, которая в 1,5 раза чаще встречалась у девочек.

Показатель дефицита железа у детей Ферганской долины, по данным М.Г.Ганиевой и др. (1991), составил 668 на 1000 обследованных, что заметно выше, чем в других областях Узбекистана. В возрасте от 3 месяцев до 3 лет сидеропения выявлена у 49%, а в возрасте 7-14 лет – у 38,1% обследованных групп детей. Д.Н.Сулеймановой (2000, 2002) при изучении показателей гемоглобина у 207 школьников г. Ташкента выявлена анемия у 37%, ЛДЖ у 19% обследованных. По данным этого же автора, особенно значительная выявляемость анемии отмечена в

обследованных группах риска населения (детей и женщин фертильного возраста и кормящих) региона южного Приаралья, являющегося зоной экологического неблагополучия.

На основе вышеуказанных данных, можно заключить, что в Центральноазиатских странах, и, в частности, в Узбекистане распространённость состояния скрытого дефицита железа и его манифестной формы – железодефицитной анемии среди детей различных возрастов в среднем превышает 30%.

Информация о распространённости дефицита железа в мире основывается в большинстве случаев на данных, полученных при популяционных исследованиях. ВОЗ разработал Информационную систему по дефициту микроэлементов (MDIS) для йододефицитных заболеваний и железодефицитных анемий для определения их распространённости в разных регионах мира.

По данным ВОЗ (1995), на популяционном уровне распространённость анемии может расцениваться как низкая, умеренная или высокая. Различная частота распространённости железодефицитных анемий в зависимости от степени их тяжести представлена в таблице 2.

Таблица 2.

Различная частота распространённости железодефицитных анемий в зависимости от степени их тяжести (ВОЗ,1995)

Категории	Распространённость (%)		
	Высокая	Умеренная	Низкая
Легкая и средней степени тяжести анемия* или $25\% < \text{гематокрит} < 33\%$	>40	10-39	1-9,9
Анемия тяжелой степени ($\text{Hb} < 7\text{г/дл}$ или гематокрит $< 24,9\%$).	>10	1-9,9	0,1-0,9

* согласно критериям ВОЗ

Истощение запасов железа возникает вследствие несоответствия между всасыванием железа и функциональными потребностями организма. Такое нарушение баланса чаще всего возникает в результате низкого содержания железа в пище, уменьшения всасывания, утилизации абсорбированного железа или повышения потребностей организма.

В организме повышение потребности в железе возникает в период роста, при менструальных кровотечениях, родах и наличии хронических паразитарных заболеваний. По данным А.Т.Тураева (1974), основной причиной анемии у детей раннего возраста является алиментарный фактор, составляющий 67,1%. Кроме несбалансированного питания, развитию сидеропении способствуют также природные факторы особых биогеохимических провинций, в почвах которых наблюдается

очень низкое содержание железа. В результате чего у людей, проживающих в этих провинциях, отсутствует столь необходимый нормальный круговорот железа (почва растения животные человек почва) (Кудрин А.В., 1998).

В детском возрасте до 95% всех форм малокровия составляет железодефицитная анемия. Основными причинами последней являются недостаточное поступление железа с пищей и нарушение его всасывания через слизистую кишечника (Дворецкий Л.И. и др., 1994; Ковалева Л., 2001). Однако, развитие сидеропении возможно и при перераспределении железа в организме (Бахрамов С.М., и др., 1993, 2005).

Важное место среди причин ЖДА занимает несбалансированное питание ребенка с ограничением мясных продуктов и заменителей мясопродуктов, а также избыточным употреблением молочных и мучных продуктов (Шайхова Г.И., 1990; ВОЗ, 2001). Отдельную проблему особенно у детей школьного возраста, составляет ЖДА, возникающая при геморрагических заболеваниях (наследственные тромбоцитопатии, гемофилия, болезнь Виллебранда и др.), ювенильных маточных кровотечениях, рецидивирующей гематурии, кишечных кровотечениях, из-за продолжительной потери железа (Грабеклис А.Р., 2003; Петров В.Н., 1989).

В течение значительного периода детства усвоение железа из пищи превалирует над его потерями, обеспечивая положительный баланс железа в детском организме и постепенное его накопление в депо, тогда как в последующий взрослый период жизни уровни абсорбции и потерь железа примерно одинаковы. Основным и характерным отличием баланса железа у детей от аналогичного баланса у взрослых является большая его зависимость от поступления экзогенного пищевого железа. Так, если у взрослого человека примерно 95% всех потребностей для нужд гемоглобинообразования, синтеза многочисленных железосодержащих белков и ферментов обеспечивается за счет реутилизации железа отживших и деструктированных в ретикулоэндотелиальной системе эритроцитов и только 5% этих потребностей покрывается за счет абсорбированного железа из диет, то у ребенка в возрасте 1 года быстро растущие потребности его организма в железе только на 70% покрываются за счет механизма реутилизации эритроцитарного железа, а на 30% эти потребности обеспечиваются абсорбцией пищевого железа (Бугланов А.А., Расулов С.К. и др., 2001).

Механизм развития дефицита железа достаточно демонстративен: потребность в железе в сутки составляет 1-1,65 мг/сут у

мужчин, 2-3 мг/сут у женщин и девушек, 4-5 мг/сут у менструирующих девочек подростков, 2-3 мг/сут у подростков (мальчики и не менструирующие девочки) и 0,9 мг/сут – детей до 1 года, что связано со слущиванием эпителия кожи, клеток слизистых, потерями с желчью, мочой, калом. Именно такое количество поступает из пищи (в стандартном рационе содержится 15-20 мг железа, всасывается не более 10-15% этого количества, что составляет 2,5-3 мг железа), т.е. существует естественный баланс, который нарушается при любой кровопотере или при нарушении всасывания железа (10-15%) (Петров В.Н., 1989). Всасывание железа происходит в слизистой двенадцатиперстной и начальной части тонкой кишки и переносится в органы с помощью трансферрина, в дальнейшем накопление железа в организме обеспечивает ферритин, который накапливается в макрофагах печени, селезенке, и, как показали исследования последних лет, в головном мозге (Воробьев П.А., 2001).

Железодефицитное состояние ведет к глубокому нарушению функций четырех важнейших систем - системы крови, нервной системы, иммунной системы и системы адаптации. Это особенно характерно для детского возраста (Бугланов А.А. и др., 1991).

ЖДА, безусловно, – приобретенное заболевание. Тем не менее, клиницисты давно отмечают важность «семейного» компонента в развитии этой патологии. Поэтому, если женщина больна ЖДА, необходимо проверить Hb у ее дочери-подростка (Павлов А.Д. и др., 2001).

Дефицит железа (гипосидероз) или перегрузка (гиперсидероз, гемохроматоз) могут быть приобретенными или наследственными. Это наступает при нарушениях обмена на различных стадиях метаболизма (абсорбция, транспорт, накопление, выделение). Например, гипо- или атрансферринемия характеризуются недостаточностью трансферрина в сыворотке крови. Основные проявления недостаточности железа (ЖДА), клинически представлены анемической гипоксией и сидеропеническим синдромом (Бугланов А.А. и др., 1991; Петров В.Н. и др., 1989). При длительном течении ЖДА присоединяются и нарушения эритропоэза.

В развитии железодефицитного состояния выделяют три стадии:

1. При прелатентной стадии дефицита железа содержание этого металла в макрофагах костного мозга уменьшается, при этом усиливается абсорбция железа в двенадцатиперстной и в верхнем отделе тонкой кишки.

2. При латентном дефиците железа имеется тенденция к снижению сывороточного железа, увеличиваются общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и содержание основного железосвязывающего и железотранспортирующего белка металлопротеида – трансферрина, а уровень другого металлопротеида – ферритина в сыворотке крови снижается. Имеет место тканевой дефицит железа, однако явной анемии пока еще нет.

3. При манифестном дефиците железа отмечается микроцитарно-гипохромная гиповолемическая анемия с повышенным уровнем свободного эритроцитарного протопорфирина. Весьма низкая концентрация железа в сыворотке крови сопровождается выраженной гипертрансферринемией при одновременном значительном снижении насыщенности трансферрина железом (ниже 16%) и гипоферритинемией. Клинические признаки анемии резко выражены.

Исследования последних лет (Юдина Т.И. и др., 1991; Румянцев А.Г. и др., 2001) убедительно доказали клиническую значимость не только железodefицитной анемии, но и скрытого (латентного) дефицита железа. Последний вызывает ряд неблагоприятных изменений со стороны нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, приводя к снижению трудоспособности, и др. Особое значение это имеет у лиц школьного возраста, у которых нарушения обмена железа характеризуются скрытым течением, либо разнообразными клиническими масками (Сулейманова Д.Н. и др., 2000).

Клиническая картина ЖДА обусловлена, с одной стороны, наличием анемического синдрома, а с другой – дефицитом железа (Бахрамов С.М. и др., 1999; Шабалов Н.П., 2001; Румянцев А.Г. и др., 2000, 2004).

По данным Л.И.Дворецкого (1997) синдром железodefицита проявляется и такими неспецифическими характерными для анемии любого происхождения, симптомами, как головокружение, шум в ушах, одышка, сердцебиение и др. У девочек могут отмечаться недомогание, быстрая утомляемость при психических и физических перегрузках, нередко обморочное состояние после пребывания в душном помещении и др. ситуациях. Основная симптоматика гипосидероза наблюдается и в виде снижения активности некоторых железосодержащих тканевых энзимов, в частности, цитохромов. Отмечаются сухость кожи, трещины в области пяток, хейлит, ангулярный стоматит, а также ломкость и деформация ногтей (койлонихия). Возможно извращение вкуса и пристрастие к некоторым запахам. У девочек возможны

сидеропеническая дисфагия и дизурические расстройства; у них бледность кожи часто имеет алебастровый или зеленый оттенок свойственный для раннего хлороза (Идельсон Л.И., 1981). Часто у больных ЖДА отмечается отчетливая «синевая» склер («симптом голубых склер»). Считается, что чувствительность и специфичность данного признака составляет соответственно 89 и 64%.

По данным Г.В.Бабаш с соавт. (1980), у 67% детей с ЛДЖ уровень физического развития был нормальным у 16% выше среднего, а у 16% - ниже среднего - у 80% детей с ЖДА физическое развитие также соответствовало возрасту. Эпителиальные симптомы (сухость кожи, трещины в области пяток, ломкость и выпадение волос, уплощение и ломкость ногтей, «койлонихия», ангулярный стоматит и др.) при ЛДЖ отмечены у 31% детей, при ЖДА – у 42%, а в группе здоровых – только у 18% школьников.

К наиболее значимым признакам гипосидероза следует отнести энтеропатию в виде дегенеративно-дистрофических процессов в желудочно-кишечном тракте, приводящих к ахлоргидрии, снижению активности пепсина, амилазы, липазы, трипсина, нарушению процессов пищеварения и абсорбции (синдром мальабсорбции), снижению местного иммунитета (Головень А.А., 1992). Следующим чрезвычайно важным проявлением сидеропении является снижение интеллекта ребенка с обеднением его эмоциональной сферы, что связывают со снижением активности моноаминоксидазы. Клинически это выражается отставанием психомоторного развития детей, затруднением в процессах обучения, дефицитом внимания и интереса к учебному процессу (Демихов В.Г. и др, 2001; Захарова И.И., 2002; Казюкова Т.В., 2004).

Длительное течение ЖДА приводит к развитию «анемического сердца», проявлением которого являются смещение к наружи левой границы данного органа, снижение амплитуды ЭКГ в покое, низкая толерантность к физической нагрузке и депрессия сегмента ST. У больных ЖДА имеются вегетативно-соматические нарушения с дисбалансом в вегетативной регуляции сердечной деятельности в сторону преобладания симпатикотонии (Волков В.С. и др., 1999).

В диагностике железодефицитных состояний наряду с учетом характерных клинических симптомов патологии важное значение имеют клиничко-гематологические и клиничко-биохимические показатели. Набор обязательных при этом параметров включает определение уровня гемоглобина крови, количества эритроцитов,

цветового показателя и показателя гематокрита, ретикулоцитов, а также анализ данных феррокинетики – содержание железа в сыворотке крови, общая железосвязывающая способность сыворотки крови и коэффициент насыщения трансферрина железом. Прогрессом в диагностике дефицита железа стала разработка иммунорадиометрического и иммуноферментного методов анализа ферритина сыворотки крови, уровень, которого, как у здоровых, так и у больных хорошо отражает содержание железа в тканевых депо (Бахрамов С.М. и др., 1995; Khan A.S., 2005). Сывороточный ферритин в концентрации 1 нг/мл количественно соответствует 10 мг запасного железа.

В последние годы более чувствительным и информативным показателем в оценке функционального костномозгового фонда железа признается показатель концентрации трансферриновых рецепторов в кровотоке (Мамукова Ю.И. и др., 2002). Другим весьма информативным и чувствительным маркером функционального костномозгового, а также запасного депонированного фондов железа в организме является изотрансферриновый спектр сыворотки крови (Бугланов А.А. и др., 2002).

Трансферрин является чувствительным феррокинетическим маркером статуса железа, в организме, его общая концентрация в сыворотке крови регулируется по принципу обратной связи с общими запасами железа, т.е. истощение, опустошение депо железа в организме приводит к увеличению содержания трансферрина. Развитие состояния латентного дефицита железа в организме, является фактором, стимулирующим активность трансферринового гена в геноме, в свою очередь, определяющим усиление синтеза трансферрина в печени, секрецию его в кровотоки, таким образом, увеличение его концентрации в сыворотке крови. В то же время на первой стадии развития латентного дефицита железа, т.е., так называемой прелатентной стадии дефицита железа, снижается уровень железа в костном мозге, манифестирующее наступление железodefицитного эритропоэза. В сыворотке крови развитие прелатентного дефицита железа манифестируется изменением спектра изотрансферринов, пока без заметного возрастания концентрации общего пула трансферрина, т.к. запасный фонд железа печени находится еще в пределах физиологической нормы (А.А.Бугланов и др., 2001).

В эпидемиологических исследованиях и практической деятельности наиболее простыми и достаточно точными лабораторными критериями ЖДА являются снижение концентрации гемоглобина в крови, гематокрита и цветового показателя.

Таким образом, определение концентрации железа в сыворотке крови, количественный анализ общего пула трансферрина в сыворотке крови с расчетом его насыщенности железом, определение концентрации ферритина в сыворотке крови, а также количественный анализ циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке и дифференциальный анализ изотрансферринового спектра сыворотки крови с количественным анализом его изоформ апо-, диферри- и моноферриттрансферрина, отражающих соответственно плазменный лабильный, запасный депонированный и функциональный костномозговой фонды железа в организме рассматриваются как скрининг и подтверждающие тесты в системе дифференциального диагноза патологий обмена железа в организме, а сами эти тесты сегодня составляют основу современной лабораторной диагностики железодефицитных состояний.

Латентный дефицит железа и железодефицитная анемия, как правило, отлично реагируют на заместительную терапию. В детских коллективах, где необходимо проводить массовое оздоровление детей от латентного железодефицита целесообразно использовать для указанных выше целей медикаментозные препараты железа в сочетании с полноценным питанием. Терапевтическая доза препарата железа, в пересчете на действующее начало (элементное железо), для взрослых рекомендуется в 100-180 мг в день, а для детей и подростков по 2-3 мг на кг веса тела (Бугланов А.А. и др., 2001). В случае, если больной с железодефицитной анемией начнет принимать препарат железа впервые, то сначала назначают препарат в минимальной дозе и постепенно ее увеличивают. Суточная доза, которая хорошо переносится, может быть рекомендована для длительной терапии. В профилактических целях от анемий в детских коллективах (дошкольных и школьных) обеспечивается полноценность рациона.

ГЛАВА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА В СУБСТРАТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ

2.1. Физико-химические свойства железа (по Дж.Эмсли, 1993)

Химические свойства. Fe – железо известно древним цивилизациям [Англо-сакс. iron); лат.ferrum]

Атомный номер: 26.

Относительная атомная масса ($^{12}\text{C}=12,0000$): 55,847.

Железо высокой чистоты – это блестящий, серебристый, мягкий металл(поддается механической обработке). Наиболее важный из всех металлов, применяется главным образом в виде сталей. Во влажном воздухе ржавеет, растворяется в разбавленных кислотах.

Радиус, пм: Fe²⁺ 82, Fe³⁺ 67, атомный (α – форма) 124,1, ковалентный 116,5

Электроотрицательность: 1,83 (по Полингу). 1,64 (по Оллреду). 4,06 эВ(абсолютная).

Эффективный заряд ядра: 3,75 (по Слейтеру), 5,43(по Клементи), 7,40(по Фрезе-Фишеру)

Состояния окисления

Fe^{-II} (d¹⁰) Fe(CO)₄²⁻ (редко)

Fe^{-I} (d⁹) Fe₂(CO)₈²⁻ (редко)

Fe⁰ (d⁸) Fe(CO)₅ (редко)

Fe^{II} (d⁷) [Fe(NO)(H₂O)₅]²⁺(редко)

Fe^I (d⁶) FeO, FeS₂ [=Fe^{II}S₂²⁻], [Fe(H₂O)₆]²⁺ (aq).

FeF₂, Fe(C₅H₅)₂ и т.д.

Fe^{III} (d⁵) Fe₂O₃, Fe₃O₄[=Fe^{II}O.Fe₂^{III}O₃], FeF₃, FeCl₃.

FeO(OH), [Fe(H₂O)₆]³⁺(aq) и т.д.

Fe^{IV} (d⁴) некоторые комплексы (редко)

Fe^V (d³) FeO₄³⁻?

Fe^{VI} (d²) FeO₄²⁻

Физические свойства. Температура плавления, К: 1808

Температура кипения, К: 3023

$\Delta H_{\text{ал}}$ кДж/моль: 14,9

$\Delta H_{\text{ал}}$ кДж/моль: 351,0

Термодинамические свойства (298,15 К, 0,1 МПа)

Состояние $\Delta H_{\text{обр}}^0$, $\Delta G_{\text{обр}}^0$. S⁰, Cp.

кДж/моль кДж/моль Дж/(К-моль) Дж/(К-моль)

Твердое 0 0 27, 28 28,10

Газообразное 416,3 370,7 180,490 25,677

Плотность, кг/ м³ 7874 [293 К]: 7035 [жидкость при т.пл.]

Теплопроводимость, Вт/(м-К): 80.2 [300 К]

Электрическое сопротивление, Ом. М:9,71. 10⁻⁸ [293 К]

Удельная магнитная восприимчивость, м³/кг. ферромагнетик

Мольный объем, см³. 7,09

Температурный коэффициент линейного расширения, К⁻¹.12,3 .10⁶

Тип кристаллической решетки (параметры элементарной ячейки, пм): пространственная группа

α -Fe ОЦК ($a = 286.645$); Im3m

β -Fe не истинная аллотропная модификация

γ -Fe ГЦК ($a = 364,68$); Fm3m

δ -Fe ОЦК ($a = 293.22$): Im3m

T ($\alpha \gamma$) = 1183 К →

T ($\gamma \delta$) = 1663 К →

Рентгенография : массовые коэффициенты поглощения (μ/ρ). см²/г:

CuK α 308: Mo K α 38,5

ЯМР ⁵⁷Fe

Относительная чувствительность (¹H = 1.00) 3,37·10⁵

Восприимчивость (¹³C=100): 4,2·10³

Гирромагнитное отношение рад/(Тл-с): 0,8661·10⁷

Частота (¹H=100 МГц; 2,3488 Тл), МГц: 3,231

Стандарт: Fe(CO)₅

Основное электронное состояние: [Ar]3d⁶4s²

Терм: ⁵D₄

Сродство к электрону (M→M), кДж/моль: 15,7

Свойства электронной оболочки

Основные линии в атомном спектре

Длина волны, нм форма

248.327 (AA) I

248,814 I

252,285 I

344,061 I

371.994 I

373,713 I

374,556 I

835,991 I

Энергии ионизации.

кДж/моль

1. M M⁺ 759,3 6. M⁵⁺ M⁶⁺ 9600 →

2. M⁺ M²⁺ 1561 7. M⁶⁺ M⁷⁺ 12100 →

3. M²⁺ M³⁺ 2957 8. M⁷⁺ M⁸⁺ 14575 →

4. M³⁺ M⁴⁺ 5290 9. M⁸⁺ M⁹⁺ 22678 →

5. $M^{4+} M^{5+} 7240 10 M^{9+} M^{10+} 25290 \rightarrow$

В окружающей среде.

Биологическая роль.

Существенно важен для всех форм жизни.

Содержание в человеческом организме:

Мышечная ткань, %: $1,8 \cdot 10^{-2}$.

Костная ткань, %: $(0,03-3,8) \cdot 10^{-2}$.

Кровь, мг/л: 447.

Ежедневный прием с пищей: 6-40 мг.

Токсическая доза: 200 мг.

Летальная доза: 7-35 г.

Содержание в организме среднего человека (масса тела 70 кг):

4,2 г.

Распространенность.

Солнце (относительно $H=(1 \cdot 10^{12})$): $3,16 \cdot 10^7$.

Земная кора, %: 4,1.

Морская вода, %:

Атлантическая океан, в поверхностных слоях: $1-10^{-6}$.

Атлантический океан, в глубинных слоях: $4 \cdot 10^{-8}$.

Тихий океан, в глубинных слоях: $1 \cdot 10^{-8}$.

Время прибывания, лет: 98.

Геохимическая классификация: возобновляется.

Степень окисления: III.

Геологические сведения.

Основные руды: гематин [Fe^2O^3].

Магнетит [Fe^3O^4]? Сблthbn [$FeCO^3$].

Мировое производство, е/год: $7.16 \cdot 10^8$.

Запасы, т $1,1 \cdot 10^{11}$.

2.1. Содержание железа в пищевых продуктах

В последние годы большое внимание привлекает изучение содержания микроэлементов в природной среде (продукты питания, растения, почва, вода), что позволяет дать сравнительную гигиеническую оценку степени обеспеченности различных объектов внешней среды биоэлементами. В целях профилактики и лечения дефицитных форм микроэлементозов определение содержания микроэлементов в традиционном питании населения того или иного региона является чрезвычайно важной задачей (J.C.Lebanc et al., 2005). В этом аспекте недостаточно освещен вопрос содержания микроэлементов в пищевых продуктах детского населения Зарафшанской долины. Исходя из вышеуказанного, является целесообразным изучение содержания

железа, в растительных, животных продуктах и фитосредствах, входящих в структуру традиционного питания населения этого региона.

Нами исследовано 47 видов пищевых продуктов в основном растительного и животного происхождения, а также широко применяемых фитосредств. Концентрация железа в пищевых продуктах определялась методом нейтронно-активационного анализа. Впервые были исследованы национальные блюда – сумалак, халиса, шинни, холвайтар широко используемое в традиционном питании населения Центральной Азии и содержание в них искомым микроэлементов.

Сумалак – это кашицеобразная пища из пшеничного солода и муки, приготавливаемая населением Узбекистана в честь весеннего праздника – «Навруз», отмечаемого с марта по май месяцы. Шинни – патока (бекмес), приготавливаемая из винограда, тутовника, дыни, свеклы и других фруктов, используемая, как пищевой продукт населением в зимне-весенний периоды года. Винный уксус (гуроб) приготавливаемый из кислых соков винограда, используемый в разбавленном виде и вместе с салатами.

Халиса (халим) - каша, приготавливаемая из пшеницы и мяса. Это блюдо в основном готовится в Самаркандской области, также накануне праздника Навруз. В последнее время халису начали готовить в частных столовых в течение всего года.

С целью определения доступности для детей – микроэлементов через плодовые и фруктовые пищевые продукты в регионе Зарафшанской долины изучены в них содержания биоэлементов, в частности, железа (табл.3).

В результате выше указанного изучения установлено, что самое высокое содержание железа было в винном уксусе (3566 мкг/л), кураге (358 мг/кг), затем в сушеном черном (180 мг/кг) и белом (110 мг/кг) кишмише. Национальное блюдо - шинни (виноградная патока) содержало железо равное 103 мг/кг, яблоки местного сорта –100 мг/кг. Следует отметить, что железом богаты не только кишмиш и шинни, но и отвар из стеблей дикого виноградника, в котором содержание его составляет 366 мг/л. Умеренное содержание железа обнаружено в сухофруктах: черная смородина, боярышник, горький и сладкий миндаль, сушеный инжир и тутовник. Низкие концентрации железа содержали грецкий орех, ядра урюка, персики, слива, дыня и лох. Из продуктов животного происхождения наиболее богатым железом оказались яичный желток (94 мг/кг), национальное блюдо халиса (70 мг/кг) и говяжье мясо (59 мг/кг) (табл. 4).

Таблица 3.

Содержание железа в плодовых и фруктовых пищевых продуктах (мг/кг)

№	Продукт	Железо
1.	Курага	358
2.	Черный кишмиш	180
3.	Ядра урюка	32
4.	Кишмиш	18-110
5.	Яблоко	38-102
6.	Слива сушеная	5-25
7.	Персики суш.	25-44
8.	Дыня сушеная	5
9.	Инжир сушеный	57
10.	Черная смородина (суш.)	81-89
11.	Лох	5
12.	Тутовник сушеный	66
13.	Боярышник суш.	74
14.	Орех грецкий	14-35
15.	Миндаль горький, сладкий	50-123
16.	Отвар из лозы виноградника	366
17.	Шиповник	41
18.	Арахис	27
19.	Груша	16
20.	Шинни (патока) виноградная	5-103
21.	Шинни тутовника	53
22.	Винный уксус	3566

Таблица 4.

Содержание железа в пищевых продуктах животного происхождения (мг/кг)

№	Продукт	Железо
1.	Халиса	70
2.	Мясо говяжье	59
3.	Яичный желток	94
4.	Яйцо (белок)	5
5.	Молоко	10

При исследовании на содержание микроэлементов в пищевых продуктах растительного происхождения умеренные концентрации железа (60-100 мг/кг) обнаружены в пшеничном хлебе из муки грубого помола и 1 сорта, горохе, традиционном национальном блюде – сумалак, фасоли, помидорах (табл.5).

Таблица 5.

Содержание железа в пищевых продуктах растительного происхождения (мг/кг)

№	Продукт	Железо
1.	Лепешки домашн. из зерна грубого помола	56-125
2.	Лепешки 1 сорта	68-125
3.	Лепешки Самаркандские	32
4.	Суточная пища	45
5.	Сумалак	63
6.	Холвайтар	27
7.	Горох	46,8-71
8.	Маш	42,7
9.	Фасоль	55
10.	Кукуруза	42
11.	Рис	20
12.	Крупа ячневая	17,9
13.	Крупа манная	14,5
14.	Помидор	42-63
15.	Картофель	16-34
16.	Чеснок	12,3
17.	Репа	15,1
18.	Тыква	15
19.	Свекла	22
20.	Морковь красная	42
21.	Лук репчатый	26

Низкое (30-50 мг/кг) содержание железа констатированы в национальном блюде – халвайтар, кукурузе, красной моркови, картофеле и других сортах зернобобовых и овощах. На основе всего вышеизложенного, считаем наиболее оптимальным и безопасным для осуществления профилактики и коррекции микроэлементозов, обусловленных дефицитом микроэлементов, использование пищевых продуктов, богатых микроэлементами. При точно установленных дефицитных микроэлементозах, наряду с пищевыми продуктами, обязательно применение медикаментозной коррекции.

2.2. Железо в субстратах окружающей среды

В литературе постоянно публикуются различные картосхемы географического распространения различных концентраций микроэлементов в почвах и других субстратах регионов, среди которых ведущее место занимают данные по железу, участвующему в процессах гемопоза (Кист А.А., 1987; Авцын А.П. и др., 1991).

Неоднородность качественного и количественного химического состава отдельных географических зон нашла свое выражение в учении о биогеохимических провинциях (Виноградов А.П., 1949). В связи с этим утвердилось понятие о биогеохимических эндемиях, возникающих в результате избытка, дефицита и дисбаланса микроэлементов в окружающей среде.

Кроме алиментарных причин, развитию микроэлементозов способствуют природные условия особых геобиологических провинций, в почвах и водах которых очень низко содержания тех или иных микроэлементов (Кудрин А.В. 1998). Следует сказать, что в республиках бывшего Союза достаточно широко исследовались содержание микроэлементов в объектах окружающей среды (Авцын А.П. и др., 1991; Бертман Э.Б, 1998; Назаренко Н.В. и др 1999). Но эти работы выполнены в основном с агрохимических, сельскохозяйственных, геоэкологических позиций и лишены медико-биогеохимической оценки. На территории Зарафшанской долины есть районы с заболеваниями, носящими эндемический характер. При статистическом анализе выявляется достоверная значимая корреляция между содержанием микроэлементов в почве, воде и пищевых продуктах, с одной стороны и заболеваемостью населения – с другой. Речь идет об эндемическом зобе, железодефицитной анемии, кариеса, флюорозе и др. В связи с этим нами предпринята попытка дать оценку биогеохимическим особенностям некоторых районов Самаркандской области.

Территория, на которой проводились наши исследования, представляет собой разные по степени экологической нагрузки туманы Самаркандской области (Ургутской, Самаркандский, Джамбайский и Нурабадский). Город Самарканд и прилегающие к нему площади в основном располагаются на левобережье р. Зарафшан к югу-западу от станцовой г. Чапаната, где река делится на две самостоятельных русла: Карадарью и Акдарью. Находящиеся на небольшом удалении горные отроги Зарафшанского хребта: Каратепа, Агалык, Миранкуль с абсолютными отметками до 2000-2300 м южнее города и Габдунтау, Каракчитау с абсолютными отметками до 2000 м севернее изученной территории на меридиане Самарканда придают долине Зарафшана предгорный характер. Пробы почв в последних исследовались методом нейтронно-активационного анализа (ZHUK L.I, et al., 1999).

Полученные данные показали, что содержание основных микроэлементов в почвах в изученных нами туманах

Зарафшанской долины значительно ниже по сравнению со стандартными образцами.

В таблице 6, наряду со значениями распространенности элементов в почвах представлены результаты анализа стандартных образцов сравнения(СП-стандарт почвы).

Таблица 6.

**Распространенность некоторых микроэлементов в почвах,
мг/кг.**

Элемент	Наши данные	Стандартные образцы сравнения		
		СП-2, Иркутск,1975	СП-3, Иркутск,1975	Zhuk L.I., Kist A.A., 1999
Железо	17,500	26,600	20,800	34,300

Полученные данные показали, что содержание железа в почвах эндемичных районов ниже по сравнению со стандартными образцами.

В Зарафшанской долине встречаются зоны с низким содержанием в почвах железа. Например, в Ургутской и Нурабадской зоне обнаружена недостаточная обеспеченность почв железом.

Таким образом, выявляется определенный дефицит физиологически важных микроэлементов в объектах природной среды Зарафшанской долины, что может служить причиной формирования очагов эндемических заболеваний системы крови микроэлементной этиологии. Следует подчеркнуть, что биогеохимические условия региона требуют дальнейшего изучения, в первую очередь, в медицинском аспекте. Выяснение корреляционной зависимости между содержанием микроэлементов в окружающей природной среде и заболеваемостью детского населения поможет органам здравоохранения в профилактической, лечебной и реабилитационной работе.

В профилактике микроэлементозов значительную роль играет биогеохимический фон окружающей среды, в частности микроэлементный состав воды, т.к. в организм микроэлементы поступают в основном с пищевыми продуктами и водой. С целью изучения влияния водного фактора на развитие дефицита микроэлементов, нами проводилось изучение микроэлементного состава в образцах воды из различных регионов Зарафшанской долины, методом нейтронно-активационного анализа. Исследованиями были охвачены нижеследующие туманы Самаркандской области: Ургутский, Самаркандский сельский, Джамбайский, а также город Самарканд (табл. 7).

Таблица 7.

**Железо в составе воды из образцов
Самаркандской области (мг/л)**

Объект исследования	Fe
Ургутская питьевая вода	42-48
Вода из реки Зарафшан	68
Питьевая вода Джамбайского тумана	47
Родниковая вода г.Самарканда	30,4-53

Из таблицы 7 следует, что железом наиболее богата вода реки Зарафшан (68 мг/л) и меньшая его концентрация в питьевой воде Ургутского тумана (42-48 мг/л). Таким образом, низкое содержание гемопоэтического микроэлемента – железа выявлено в питьевых водах Ургутского тумана, что необходимо учитывать при профилактике дефицита указанного микроэлемента в данном тумане Самаркандского вилоята.

Глава 3. **БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ**

3.1. Биологическая роль железа

Для нормального роста и выполнения биологических функций человеку и животным, кроме белков, углеводов, жиров и витаминов, необходим целый ряд неорганических элементов. Эти элементы можно разделить на 2 класса: макроэлементы и микроэлементы. Макроэлементы, к которым относятся кальций, магний, натрий, калий, фосфор, сера и хлор, требуются организму в относительно больших количествах (порядка нескольких граммов в сутки). Часто они выполняют более чем одну функцию.

Более непосредственное отношение к действию ферментов имеют незаменимые микроэлементы, суточная потребность в которых не превышает нескольких миллиграммов, т.е. сопоставима с потребностью в витаминах. Известно, что в пище животных обязательно должно содержаться около 15 микроэлементов.

Большинство незаменимых микроэлементов являются кофакторами или входят в состав простетических групп многочисленных ферментов. При этом они выполняют какую-нибудь одну функцию из трех (по меньшей мере) возможных функций. Во-первых, незаменимый микроэлемент сам по себе может обладать каталитической активностью по отношению к той или иной химической реакции, скорость которой в значительной степени возрастает в присутствии фермента. Это особенно характерно для ионов железа и меди. Во-вторых, ион металла может образовывать комплекс одновременно и с субстратом и с активным центром фермента, в результате оба они сближаются друг с другом и переходят в активную форму. Наконец, в-третьих, ион металла может играть роль мощного акцептора электронов на определенной стадии каталитического цикла.

Железо относится к тем микроэлементам, биологические функции которых изучены наиболее полно. Значение железа для организма человека, как и в целом для живой природы, трудно переоценить. Подтверждением этому может быть не только большая распространенность его в природе, но и важная роль в сложных метаболических процессах, происходящих в живом организме. Биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций, незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, активным участием в клеточном дыхании,

обеспечивающим нормальное функционирование тканей и организма человека.

Железо принадлежит к восьмой группе элементов периодической системы Д.И. Менделеева (атомный номер 26, атомный вес 55,847, плотность 7,86 г/см). Ценным его свойством является способность легко окисляться и восстанавливаться, образовывать сложные соединения со значительно отличающимися биохимическими свойствами, непосредственно участвовать в реакциях электронного транспорта.

Железо, находящееся в организме человека, можно разбить на 2 большие группы: клеточное и внеклеточное. Соединения железа в клетке, отличающиеся различным строением обладают характерной только для них функциональной активностью и биологической ролью для организма. В свою очередь их можно подразделить на 4 группы:

1. Гемопротейны, основным структурным элементом которых является гем (гемоглобин, миоглобин, цитохромы, каталаза и пероксидаза);

2. Железосодержащие ферменты негеминовой группы (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-коэнзим А-дегидрогеназа, НАДН,-цитохром С-редуктаза и др.);

3. Ферритин и гемосидерин внутренних органов;

4. Железо, рыхло связанное с белками и другими органическими веществами.

Ко второй группе внеклеточных соединений железа относятся железо-связывающие белки трансферрин и лактоферрин, содержащиеся во внеклеточных жидкостях.

Клеточное железо. Гемоглобин, содержащийся в эритроцитах, выполняет важную для организма газотранспортную функцию – переносит экзогенный кислород и эндогенный углекислый газ. Эритроцит по отношению к гемоглобину играет роль буферной системы, способной регулировать общую величину газотранспортной функции.

Дыхательный пигмент крови – сложный белок, состоящий из белковой молекулы – глобина, соединенной полипептидными цепочками с 4 группами гема. Глобин состоит из 2 пар полипептидных цепочек, каждая из которых содержит 141-146 аминокислот. Гем, составляющий 4% веса молекулы гемоглобина, содержит железо в центре порфиринового кольца. У здорового человека гемоглобин гетерогенен. Нормальный эритроцит содержит приблизительно 30 пг гемоглобина, в котором находится 0,34% железа.

Миоглобин – дыхательный белок сердечной и скелетной мускулатуры. Он состоит из единственной полипептидной цепочки, содержащей 153 аминокислоты и соединенный с гемпростетической группой. Основной функцией миоглобина является транспортировка кислорода через клетку и регуляция его содержания в мышце для

осуществления сложных биохимических процессов, лежащих в основе клеточного дыхания. Он содержит 0,34% железа. Миоглобин депонирует кислород во время сокращения мышц, а при их поражении он может попадать в кровь и выделяться с мочой.

Железосодержащие ферменты и негеминовое железо клетки находятся главным образом в митохондриях. Наиболее изученными и важными для организма ферментами являются цитохромы, каталаза и пероксидаза.

Цитохромы делятся на 4 группы в зависимости от строения геминовой группы:

n А - цитохромы с гем - группой, соединяющей формилпорфин;

n В - цитохромы с протогем - группой;

n С - цитохромы с замещенной мезогем - группой;

n Д - цитохромы с гем - группой, соединяющей дегидропорфин.

В организме человека содержатся следующие цитохромы: а1, а3, в, в5, с, с1, р450. Они представляют собой липидные комплексы гемопroteинов и прочно связаны с мембраной митохондрии. Однако, цитохромы в5 и р450 находятся в эндоплазматическом ретикулуме, а микросомы содержат НАДН – цитохром С-редуктазу. Существует мнение, что митохондриальное дыхание необходимо для процессов дифференцировки тканей, а немитохондриальное играет важную роль в процессах роста и дыхания клетки. Основной биологической ролью большинства цитохромов является участие в переносе электронов, лежащих в основе процессов терминального окисления в тканях.

Цитохромоксидаза является конечным ферментом митохондриального транспорта электронов – электронотранспортной цепочки, ответственным за образование АТФ при окислительном фосфорилировании в митохондриях. Показана тесная зависимость между содержанием этого фермента в тканях и утилизацией ими кислорода. Каталаза, как и цитохромоксидаза, состоит из единственной полипептидной цепочки, соединенной с гем-группой. Она является одним из важнейших ферментов, предохраняющих эритроциты от окислительного гемолиза. Каталаза выполняет двойную функцию в зависимости от концентрации перекиси водорода в клетке. При высокой концентрации перекиси водорода фермент катализирует реакцию ее разложения, а при низкой – и в присутствии донора водорода (метанол, этанол и др.) становится преобладающей пероксидазная активность каталазы.

Пероксидаза содержится преимущественно в лейкоцитах и слизистой тонкого кишечника у человека. Она также обладает защитной ролью, предохраняя клетки от их разрушения перекисными соединениями. Миелопероксидаза – железосодержащий геминовый фермент, находящийся в азурофильных гранулах нейтрофильных

лейкоцитов и освобождается в фагоцитирующие вакуоли в течение лизиса гранул. Активированное этим ферментом разрушение белка клеточной стенки бактерий является смертельным для микроорганизма, а активированное им йодирование частиц относится к бактерицидной функции лейкоцитов.

К железосодержащим относятся и флавопротеиновые ферменты, в которых железо не включено в геминую группу и необходимо только для реакций переноса. Наиболее изученной является сукцинатдегидрогеназа, которая наиболее активна в цикле трикарбоновых кислот. Митохондриальные мембраны свободно проницаемы для субстрата фермента.

Негеминное железо, локализующееся главным образом в митохондриях клетки, играет существенную роль в дыхании клетки, участвуя в окислительном фосфорилировании и транспорте электронов при терминальном окислении, в цикле трикарбоновых кислот.

Ферритин и гемосидерин - запасные соединения железа в клетке, находящиеся главным образом в ретикулоэндотелиальной системе печени, селезенки и костного мозга. Приблизительно одна треть резервного железа организма человека, преимущественно в виде ферритина, падает на долю печени. Запасы железа могут быть при необходимости мобилизованы для нужд организма и предохраняют его от токсичного действия свободно циркулирующего железа. Известно, что гепатоциты и купферовские клетки печени участвуют в создании резервного железа, причем в нормальной печени большая часть железа обнаружена в гепатоцитах в виде ферритина. При парентеральном введении железа как гепатоциты, так и купферовские клетки печени аккумулируют большое количество дополнительного ферритина, хотя последние имеют тенденцию запасать относительно больше из лишнего негеминного железа в виде гемосидерина. Сферическая белковая оболочка молекулы ферритина состоит из 24 субъединиц, имеющих молекулярный вес 18500-19000 дальтон. Общий молекулярный вес апоферритина 445000 дальтон. Электронно-микроскопические исследования показали, что ферритин имеет полую оболочку с внутренним диаметром 70-80 ангстрем. Оболочка имеет 6 каналов, расширяющихся кнутри (их диаметр 9-12 ангстрем). Ядро ферритина состоит из мицелл железо-фосфатного комплекса, имеющих кристаллическую структуру. Захват и освобождение железа осуществляется через белковые каналы путем свободного пассажа, а его отложение и мобилизация происходят на поверхности микрокристаллов. Стимуляция синтеза ферритина железом является хорошо установленным фактом. Как известно, печень является основным компонентом ретикулоэндотелиальной системы. В конце жизнедеятельности эритроциты фагоцитируются макрофагами этой

системы, а освобождающееся железо или оседает в печени в виде ферритина (гемосидерина), или возвращается в плазму крови и захватывается в паренхиматозных клетках печени и мышц, а также в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы печени, селезенки и костного мозга. Гемосидерин является вторым запасным соединением железа в клетке и содержит значительно больше железа, чем ферритин. В отличие от ферритина он нерастворим в воде. Существует достаточно аргументированное предположение, что преобразование ферритина в гемосидерин происходит путем постепенного перенасыщения ферритиновой молекулы железом с последующим ее разрушением и образованием зрелого гемосидерина.

Внимание исследователей в последнее время привлекает циркулирующий в крови ферритин. Вероятно, он происходит из клеток ретикулоэндотелиальной системы. Имеются предположения, что сывороточный ферритин является отражением активной секреции ферритина из печеночных клеток, возможно из связанных полисом. Таким образом, его присутствие в сыворотке в небольшом количестве не является результатом разрушения клеток печени. Не только его происхождение, но и биологическая роль в организме человека до настоящего времени изучены недостаточно. Не вызывает сомнений точно установленный факт, что концентрация сывороточного ферритина отражает состояние запасного фонда железа в организме человека. Отметим, что прямая зависимость отмечена между уровнем сывороточного ферритина и мобилизуемыми запасами железа в организме человека, изученных с помощью количественных кровопусканий, а также между ферритином и концентрацией негеминового железа в тканях печени, полученных с помощью биопсии у людей. Средняя концентрация его в сыворотке крови у мужчин выше, чем у женщин, с колебаниями от 12 до 300 мкг/л.

Внеклеточное железо. Во внеклеточных жидкостях железо находится в связанном состоянии – в виде железо-белковых комплексов. Концентрация его в плазме широко варьирует у здорового человека и составляет 10,8 - 28,8 мкмоль/л с достаточно большими суточными колебаниями, достигающими 7,2 мкмоль/л. Общее содержание железа во всем объеме циркулирующей плазмы у взрослого человека составляет 3 - 4 мг. Уровень железа в плазме крови зависит от ряда факторов: взаимоотношения процессов разрушения и образования эритроцитов, состояния запасного фонда железа в желудочно-кишечном тракте. Однако наиболее важной причиной, определяющей уровень плазменного железа, является взаимодействие процессов синтеза и распада эритроцитов.

Железосвязывающий белок трансферрин, открытый шведскими учеными, содержится в небольшом количестве в плазме крови. Общая

железосвязывающая способность плазмы, характеризующаяся практически концентрацией трансферрина, колеблется от 44,7 до 71,6 мкмоль/л, а свободная железо-связывающая способность – резервная емкость трансферрина составляет 28.8 - 50.4 мкмоль/л у здорового человека.

В плазме здорового человека трансферрин может находиться в 4 молекулярных формах:

- 1) апотрансферрина;
- 2) моножелезистого трансферрина А - железо занимает только А - пространство;
- 3) моножелезистого трансферрина В - железо занимает только В-пространство;
- 4) дижелезистого трансферрина - заняты А и В пространства.

Молекулярный вес трансферрина 76000 - 80000 дальтон, он состоит из единственной полипептидной цепочки с расположенными на ней двумя значительно схожими, если не идентичными, металлосвязывающими пространствами. Эти пространства (А и В) наиболее прочно связывают железо по сравнению с ионами других металлов. Около 6% железосвязывающего белка составляют углеводные остатки, находящиеся в 2 ответвляющихся цепочках и заканчивающихся сиаловой кислотой. Углеводы, вероятно, не участвуют в механизме захвата железа. Синтезируется трансферрин преимущественно в паренхиматозных клетках печени.

Функции трансферрина в организме представляют значительный интерес. Он не только переносит железо в различные ткани и органы, но и «узнает» синтезирующие гемоглобин ретикулоциты и, возможно, другие нуждающиеся в железе клетки. Трансферрин отдает железо им только в том случае, если клетки имеют специфические рецепторы, связывающие железо. Таким образом, этот железосвязывающий белок функционирует как транспортное средство для железа, обмен которого в организме человека зависит как от общего поступления железа в плазму крови, так и от его количества, захваченного различными тканями соответственно количеству в них специфических рецепторов для железа. Кроме того трансферрин обладает защитной функцией – предохраняет ткани организма от токсического действия железа.

Анализируя биологическую роль трансферрина в организме, следует упомянуть о результатах экспериментальных исследований, свидетельствующих о способности этого белка регулировать транспорт железа из лабильных его запасов в эпителии клеток желудочно-кишечного тракта в плазму крови. Из плазмы железо захватывается преимущественно костным мозгом для синтеза гемоглобина и эритроцитов, в меньшей степени – клетками ретикулоэндотелиальной системы и откладывается в виде запасного железа, некоторое количество

его поступает в неэритропоэтические ткани и используется для образования миоглобина и ферментов тканевого дыхания (цитохромы, каталаза и т.д.). Все эти процессы являются сложными и до конца не изученными.

Однако некоторые этапы наиболее важного процесса передачи железа трансферрином клеткам костного мозга можно представить следующим образом:

- 1) адсорбция трансферрина рецепторными участками на поверхности ретикулоцитов;
- 2) образование прочного соединения между трансферрином и клеткой, возможно проникновение белка в клетку;
- 3) перенос железа от железосвязывающего белка к синтезирующему гемоглобин - аппарату клетки;
- 4) освобождение трансферрина в кровь.

Известно, что количество связывающих трансферрин пространств максимально в ранних эритроидных предшественниках и уменьшается по мере созревания этих клеток.

Железосвязывающий белок лактоферрин обнаружен во многих биологических жидкостях - молоке, слезах, желчи, синовиальной жидкости, панкреатическом соке и секрете тонкого кишечника. Кроме того, он находится в специфических вторичных гранулах нейтрофильных лейкоцитов, образуясь в клетках миелоидного ряда со стадии промиелоцита. Подобно трансферрину, лактоферрин способен связывать 2 атома железа специфическими пространствами. Он состоит из одной полипептидной цепочки, молекулярный вес приблизительно равен 80000 дальтон. В физиологических условиях этот железосвязывающий белок насыщен железом до 20% в ничтожных количествах он содержится в плазме крови, освобождаясь в нее из нейтрофильных лейкоцитов. Несмотря на схожесть лактоферрина и трансферрина, эти железосвязывающие белки отличаются друг от друга по антигенным свойствам, составу аминокислот, белков и углеводов.

В настоящее время известны следующие функции лактоферрина: бактериостатическая, участие в иммунных процессах и абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте. Свободный от железа лактоферрин - аполактоферрин обладает бактериостатическими свойствами, которые теряются при насыщении его железом. Аполактоферрин тормозит *in vitro* рост бактерий и грибов, и возможно, играет роль во внутриклеточной гибели микроорганизмов. При низкой концентрации лактоферрина в нейтрофильных лейкоцитах может уменьшаться их бактерицидная активность.

Железосерные ферменты – это еще один важный класс железосодержащих ферментов, участвующих в переносе электронов в клетках животных, растений и бактерий. Железосерные ферменты не

содержат гемогрупп, они характеризуются тем, что в их молекулах присутствует равное число атомов железа и серы, которые находятся в особой лабильной форме, расщепляющейся под действием кислот. К железосерным ферментам относится, например, ферредоксин хлоропластов, осуществляющий перенос электронов от возбужденного светом хлорофилла на разнообразные акцепторы электронов.

3.2. Кинетика обмена железа

Механизмом, регулирующим обмен железа в организме человека, является всасывание железа в желудочно-кишечном тракте. Выделение его из организма кишечником, с кожей, потом и мочой, являющееся пассивным процессом, лимитировано.

В последние 30 лет большое количество исследований в нашей стране и за рубежом посвящено изучению различных аспектов всасывания железа. Однако механизм абсорбции и специфическая роль слизистой оболочки кишечника в регуляции запасов железа и его метаболизма неизвестны.

Этапы обмена железа в организме

При среднем поступлении с пищей 10-20 мг железа в сутки у здорового человека не более 1-2 мг абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Наиболее интенсивно этот процесс происходит в двенадцатиперстной кишке и начальных отделах тощей кишки. Желудок играет лишь незначительную роль в усвоении: в нем абсорбируется не более 1-2% от общего количества поступающего в желудочно-кишечный тракт. Соотношение в пище продуктов животного и растительного происхождения, веществ, усиливающих и тормозящих абсорбцию, функциональное и морфологическое состояние эпителия желудочно-кишечного тракта – все это оказывает влияние на величину усвоения железа.

Кратко остановимся на процессе всасывания железа, состоящем из ряда последовательных этапов:

1) начальный захват железа щеточной каймой клеток слизистой оболочки кишечника;

2) внутриклеточный транспорт его, образование лабильных запасов

железа в клетке;

3) освобождение железа из слизистой оболочки кишечника в кровь.

В экспериментальных исследованиях показано, что клетки эпителия слизистой оболочки кишечника чрезвычайно быстро абсорбируют железо из его полости, причем митохондрии активно участвуют в ранних механизмах транспорта железа. Значительная

часть его (80%) находилась в митохондриях клеток, а остальная часть – в щеточной кайме в течение 5-20 минут после введения железа в желудочно-кишечный тракт. Исследования с использованием ультраструктурной автордиографии показали, что первый этап обеспечивает достаточную концентрацию железа на поверхности слизистой оболочки клеток для последующей его абсорбции. При этом железо концентрируется на щеточной кайме, закисное железо переходит в окисное на мембране микроворсинок.

Второй этап – поступление железа в богатую рибосомами цитоплазму и латеральное межклеточное пространство, и, наконец, третий этап перенос железа в кровеносные сосуды собственной оболочки, где оно захватывается белком крови трансферрином.

Существует точка зрения, что транспортировка железа из цитоплазмы эпителиальных клеток в кровь может осуществляться ферритином.

Интенсивность захвата железа из клеток слизистой оболочки кишечника в кровь зависит от соотношения содержания в плазме свободного, моножелезистого или дижелезистого (насыщенного) трансферрина. Свободные молекулы трансферрина обладают максимальной способностью связывать железо. Комплекс трансферрин – железо поступает главным образом в костный мозг, небольшая часть его в запасной фонд, преимущественно в печень, и еще меньшее количество связанного трансферрином железа ассимилируется тканями для образования миоглобина, некоторых ферментов тканевого дыхания, нестойких комплексов железа с аминокислотами и белками.

Костный мозг, печень и тонкий кишечник являются тремя основными органами обмена железа, каждый из которых обладает системой тканевых рецепторов, специфичных для трансферрина. Ретикулоциты костного мозга, так же как и клетки эпителия слизистой оболочки кишечника, имеют повышенную способность захватывать железо из насыщенных (дижелезистых) форм трансферрина. Таким образом, ненасыщенный трансферрин лучше связывает, а насыщенный – лучше отдает железо. Механизмы регуляции активности рецепторных полей тканей, играющих определенную роль в абсорбции железа, равно как и взаимоотношения различно насыщенных форм трансферрина до настоящего времени не раскрыты.

Основным источником плазменного железа является поступления его из ретикулоэндотелиальной системы внутренних органов (печени, селезенки, костного мозга), где происходит разрушение гемоглобина эритроцитов. Небольшое количество железа (около 6 мг) поступает в плазму из запасного фонда и при

абсорбции его из пищи в желудочно-кишечном тракте. Преобладающим циклом в интермедиарном обмене железа в организме человека является образование и разрушение гемоглобина эритроцитов, что составляет 25 мг железа в сутки.

Ферритин сыворотки крови, вероятно, осуществляет транспортировку железа от ретикулоэндотелиальных к паренхиматозным клеткам печени, однако его роль в общем обмене железа в организме человека представляется минимальной.

Обмен железа между транспортным и тканевым его фондами изучен недостаточно. Это объясняется прежде всего тем, что механизмы, пути и количественные аспекты движения железа из тканей, исключая эритропоэтические, в плазму крови и наоборот изучены мало. Расчетные данные однако, свидетельствуют о том, что величина плазменно-тканевого обмена железа приблизительна составляет 6 мг в сутки.

Общая картина обмена железа в организме человека представлена на схеме (табл.8).

Таблица 8.
Общий обмен железа в организме человека

Категория	Возраст, годы	Вес, кг	Рост, см	Fe, мг
Новорожденные	0,0-0,05	6	60	10
Дети	0,5-1,0	9	71	15
	1-3	13	90	15
	4-6	20	112	10
	7-10	28	132	10
Мужчины	11-14	45	157	18
	15-18	66	176	18
	19-22	70	177	10
	23-50	70	178	10
	51+	70	178	10
Женщины	11-14	46	157	18
	15-18	55	163	18
	19-22	55	163	18
	23-50	55	163	18
	51+	55	163	18
Беременные				30-60
Кормящие матери				30-60

3.3. Гомеостаз железа в организме

С точки зрения биохимии железа этот биометалл представляется парадоксальным для биологических систем. С

одной стороны, этот биометалл благодаря его высокой реакционной активности, лабильности, способности существовать в двух устойчивых химических формах в форме двухвалентного Fe^{2+} (ферро-) железа и форме трехвалентного Fe^{3+} (ферри-) железа делает его незаменимым для жизнедеятельности организма (участие железа в процессах окислительного фосфорилирования или переноса кислорода в организме), а с другой стороны железо в не связи с лигандами весьма токсично для организма, свободное, не связанное железо вследствие его каталитического действия в окислительной - восстановительной реакции $\text{Fe}^{2+} - \text{Fe}^{3+}$ образует гидроксильные (OH^+) радикалы, которые, в свою очередь активно разрушает клеточные мембраны, что влечет за собой гибель этих клеток. Поэтому в ходе эволюции выработались специальные агенты, регулирующие обмен железа в организме на уровне его абсорбции из диет в желудочно-кишечном тракте, транспорта в кровотоке, взаимодействия с мембранами акцепторных клеток, запасания железа в клетках, т.е. обеспечивающие сохранение и поддержание гомеостаза железа а органах (Бугланов А.А. и др., 1991; Ponka P., 1999).

Обмен железа в организме можно представить как комплекс разнонаправленных многостадийных процессов, в виде процессов абсорбции его в желудочно-кишечном тракте, транспорта в мишени, хранения в ткани, мобилизации и транспорта в ткани – мишени, использования в синтезе многочисленных железосодержащих металлопротеидов, функционирования в составе этих металлопротеидов, катаболизма металлопротеидов, повторного использования и выделения (Бугланов А.А., 1988). Вся система таких процессов, обеспечивающих, поддержание гомеостаза железа в организме осуществляется посредством различных металлопротеидов. Ежедневно около 2 мг железа из пищи всасывается в верхних отделах тонкого кишечника и вовлекается в обменные процессы организма, примерно такое же количество этого биометалла ежедневно организмом теряется (Павлов А.Д. и др. 2001). Недостаточное поступление железа в организм вследствие, например, мальабсорбции этого биометалла или значительная потеря железа организмом вследствие кровопотери влечет за собой развитие анемии, наоборот, избыточное поступление железа в организм, например, при массивных трансфузиях крови может вызвать перегрузку и интоксикацию организма этим биометаллом. Все это требует наличия системы, которая бы регулировала нормальный обмен железа в организме, важнейшими звеньями такой системы является металлопротеиды – трансферрин и ферритин, представляющие

собой соответственно транспортную и запасную форму железа в организме. Несмотря на то, что абсорбция железа у взрослого человека количественно оценивается примерно в 2 мг, ежедневно в организме обменивается примерно 38 мг этого биометалла, основная часть которого поступает в костный мозг, где используется при синтезе функционально способных молекул гемоглобина. Для нужд гемоглобинового синтеза используется около 33 мг железа. Из 33 мг железа поступающего ежедневно в костный мозг, большая часть (около 21 мг) включается в созревающие эритроциты и покидает костный мозг. Современные биологические модели феррокинетики предусматривают, что часть, поступающего в костный мозг железа, составляющая около 9 мг, не используется по прямому назначению, а аккумулируется в ретикулоэндотелиальных клетках костного мозга при деструкции в них дефектных эритроцитов. Основная масса эритроцитов после циркуляции в кровотоке в течение 110-120 дней подвергается деструкции в ретикулоэндотелиальной системе (селезенке и купферовских клетках печени), при этом более половины высвобождающегося здесь железа достаточно быстро возвращается в кровоток, связывается здесь апотрансферрином и вновь поступает в клетки эритрона, где используется при синтезе гемоглобина. Эритропоэтическая функция костного мозга в значительной степени зависит от состояния каждого из этапов метаболизма железа, однако ведущая роль отводится процессам его абсорбции, транспортировки, обеспечивающим единство метаболического цикла и механизма депонирования железа в организме.

Баланс железа в организме зависит с одной стороны от потребления этого биометалла организмом, определяемом ростом организма и его естественными физиологическими потерями, а также специфическими потерями во время менструаций, при беременности, родах и лактации, а с другой стороны – абсорбцией железа в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Регуляторному механизму абсорбции железа в ЖКТ в поддержании гомеостаза железа в организме принадлежит очень важная роль, т.к. механизмы регуляторной экскреции железа из организма не существует. Регуляция поступления железа в организм осуществляется на уровне апикальной (наружной) мембраны дуоденального энтероцита и на уровне базолатеральной (внутренней) мембраны энтероцита. Современные представления об абсорбции железа сходятся на том, что всасывание гемового и негемового железа осуществляется по разным механизмам. Эволюционно механизм абсорбции гемового железа в ЖКТ

является более старшим, более древним и оценивается как наиболее эффективный, отвечающий гетеротрофному пути питания, хотя молекулярный механизм всасывания гема на сегодняшний день до конца не ясен, тем не менее известно, что эффективность абсорбции железа гема не зависит, в отличие от механизма абсорбции негемового железа, от того – является ли организм здоровым или он испытывает дефицит железа. Гем сохраняет свою растворимость при рН свойственном двенадцатиперстной кишке после протеолитической деградации источников гема – миоглобина и гемоглобина, гем абсорбируется энтероцитами в интактном виде. Этот процесс носит, по – видимому, энергозависимый характер. Внутри энтероцита гем подвергается метаболическим превращениям, под действием специального фермента гемоксигеназы порфириновое кольцо гема расщепляется с высвобождением железа. Дальнейшие метаболические превращения высвободившегося железа могут проходить по двум вариантам. Первый вариант – железо включается в железосодержащее ядро ферритина в цитоплазме энтероцита и в дальнейшем теряется организмом в результате слущивания клеток слизистой оболочки кишечника (такой процесс происходит один раз в 3-4дня). Железо, не включившееся в молекулу ферритина, транспортируется к базолатеральной мембране и затем переносится в плазму крови, где связывается плазменным трансферрином в акцепторные клетки. В качестве такого транспортного средства для железа внутри самого энтероцита указывают на так называемый трансферрин слизистой, который действительно был выделен и охарактеризован как железосвязывающий белок из гомогената слизистой оболочки кишечника (Бугланов А.А., 1988). Абсорбция негемового железа изучена более основательно. Эволюционный механизм абсорбции негемового железа является более молодым, он сформирован на более поздних ступенях эволюции, с развитием сельскохозяйственного производства и сопровождающимися его революционными переменами в структуре питания (Белошевский В.А., 2000). В отличие от механизма регулирующего абсорбцию гемового железа, механизм всасывания негемового железа неорганического чувствителен к общему дефициту железа в организме человека (Белошевский В.А., 2000), точно установлено, что у лиц с недостаточностью железа всасывается значительно больше негемового железа, чем у здорового. Эффективность абсорбции негемового железа определяется рядом факторов – окислительным состоянием железа т.е. находится ли железо в форме двухвалентного (ферро-) железа или в форме трехвалентного

(ферри-) железа, зависимость от этого эффекты растворимости железа соответственно в желудке и кишечнике, наличия хелаторов железа, т.е. веществ связывающих железо в просвете кишки и делающих его удобным для связывания энтероцитами (Бугланов А.А., 2002). При кислых значениях рН, свойственных желудочному соку, растворяется как ферро-, так и феррижелезо. В диетах железо находится преимущественно или как гемовое или как негемовое феррижелезо, трехвалентное. В то же время большинство медикаментозных препаратов является препаратами феррожелеза, двухвалентного. В двенадцатиперстной кишке, где величина рН более щелочная, феррижелезо – трехвалентное превращается в малорастворимые окислы. Некоторые вещества, например, аскорбиновая кислота, которая присутствует практически в любой диете способствует абсорбции путем восстановления части феррижелеза, которое сохраняет растворимость и при рН дуоденальной среды. Другим фактором сохраняющим растворимость железа при его поступлении в менее кислую среду, чем в желудке, дуоденальную среду, является хелатирование некоторыми компонентами диеты, которыми могут быть различные органические кислоты - лимонная, янтарная и др. К таким соединениям относят также аминокислоты, углеводы, амины и др. Все эти соединения объединяются одним понятием промоторы, стимуляторы абсорбции железа (Fairweather – Tait S.J., 1995). Существуют и другие вещества, находящиеся в диетах (фитаты, карбонаты, оксалаты, фосфаты, танины), которые вызывают преципитацию феррожелеза и делает его недоступным для всасывания (Fairweather – Tait S.J., 1995). Такие соединения объединяются понятием ингибиторы абсорбции железа. Таким образом, первый этап сложного механизма абсорбции железа, этап метаболических превращений железа в желудке и в проксимальном отделе тонкого кишечника до всасывания железа клетками слизистой оболочки кишечника представляется во многом случайным, хаотическим процессом, зависящим от многих факторов – от общего содержания железа в диетах, периодичности диет, соотношения в диетах различных форм железа – гемового и негемового, окислительных форм негемового железа (двух – и трехвалентного), состояние самого ЖКТ у человека, соотношения в диете стимуляторов и ингибиторов всасывания железа, последовательности их попадания в ЖКТ, состояния кишечной микрофлоры и др. Интимный механизм абсорбции негемового железа на уровне энтероцитов до конца остается еще не ясным, хотя в последние годы появилось много новой информации, позволяющей представить этот процесс более ясно. В вопросе-

является ли поступление железа в энтероциты пассивным процессом или энергетически зависимым большинство исследователей склоняется к тому что процесс абсорбции железа является энергетически зависимым процессом, происходящим с затратами АТФ (Skikne B. et al. 1994). Из этого вытекает что для такого активного переноса железа из просвета кишки в клетку должны существовать специфические переносчики, при этом должны существовать переносчики как для ферро- так и для ферри железа. В настоящее время также переносчики идентифицируются как специфический апикальный транспортер для феррожелеза и интегрин для феррижелеза (Павлов А.Д. и др., 2001; Andrews N.C. et al., 2000). Таким образом, современные представления о механизме абсорбции железа на уровне апикальной мембраны энтероцитов признают существование триады, трех путей транспорта железа через мембрану внутрь энтероцита – путь гемового железа, молекулярный механизм которого пока еще полностью не установлен, путь двухвалентного феррожелеза через посредство специфического апикального транспортера и путь трехвалентного феррижелеза через посредство интегрина.

Механизм абсорбции железа охватывает также те метаболические превращения, которые претерпевает железо, поступая внутрь дуоденальных энтероцитов. Внутри абсорбтивного энтероцита железо либо депонируется в ферритине, либо транспортируется по каналам эндоплазматической сети к базолатеральной мембране и через посредство гипотетического базолатерального транспортера далее передается в плазму крови. Метаболические превращения железа оказывающегося внутри энтероцита имеют окислительно-восстановительное происхождение, т.е. двухвалентное феррожелезо гема, после деструкции порфиринового кольца и высвобождения железа, а также двухвалентное феррожелезо негемовое из пищи, поступившее в энтероцит (где и частично окисляется до трехвалентного феррижелеза) включаются в железосодержащее ядро ферритина. Другая же часть двух и трехвалентного железа, которую можно назвать функциональным железом, т.к. оно попадает в кровоток и включается в общие процессы феррокинетики в организме, транспортируются к базолатеральной мембране энтероцита и также энергозависимым путём передаётся в плазму крови. Для трёхвалентного феррижелеза, в частности, осуществляющий транспорт его внутри энтероцита существует охарактеризованный в настоящее время белок, идентифицированный как мобилферрин (Румянцев А.Г. и др., 2004; Umreit J.H. et al. 1998). Для двухвалентного феррожелеза переход из цитоплазмы энтероцита

через базолатеральную мембрану в плазму крови должен сопровождаться окислением его в трехвалентное феррижелезо для того чтобы иметь возможность быть связанным с плазменным трансферрином и транспортироваться далее к местам его потребления. Предполагается, что в данном процессе играет роль церулоплазмин – медьсодержащий металлопротеид плазмы крови. Существует точка зрения, что аналог плазменного церулоплазмينا, идентифицированный как гестин, интегрирован в базолатеральной мембране дуоденальных энтероцитов рядом с базолатеральным мембранным транспортером двухвалентного феррожелеза и осуществляет свою функцию окисления феррожелеза в ферри – здесь же.

Механизм регуляции абсорбции железа на уровне целостного организма помимо механизма действующего на уровне дуоденальных энтероцитов предусматривает также регуляцию всасывания железа на уровне запасов железа в организме и на уровне основного потребителя железа в организме, на уровне эритрона. Хотя такие механизмы регуляции всасывания железа на уровне депо-регулятора и эритроидного регулятора мало изучены, очевидно, что и состояние запасов железа в организме и эритропоэтическая активность костного мозга прямо влияет на процессы абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте.

Единство метаболического цикла железа в организме обеспечивается высокоспециализированным железосвязывающим белком плазмы крови – трансферрином, который является практически единственным медиатором, обеспечивающим передачу, транспорт железа между различными сайтами его использования в организме. Нативные молекулы трансферрина имеют молекулярную массу около 80 000 дальтон и имеют в своём составе два специфических центра связывания феррионов железа, локализованных соответственно в N – и C – концевых частях или доменах этого белка (Салихов Т.А. и др, 1994). Предполагается, что общий пул трансферрина в сыворотке крови ассоциирован с небольшим количеством железа, составляющим 3-4 мг (Румянцев А.Г., 2004), по другим данным 6-8 мг железа (Белошевский В.А., 2000). Однако, учитывая, что трансферрин выполняет свою функцию многократно между различными сайтами в организме (ежесуточный turnover трансферрина с акцепторными тканями оценивается в 10-12 раз) вклад этого белка в феррокинетику представляется значительно большим. Общий пул трансферрина, циркулирующий в кровотоке, гетерогенен и представлен различными молекулярными изоформами – диферри-, моноферри и апотрансферрином, при этом в пуле моноферри трансферрина

присутствуют изоформы с локализацией железа в А – центре (С – концевом домене) и В – центре (N – концевом домене) белка. Теоретические расчеты показывают, что около 30% от общего пула трансферрина в плазме крови здорового человека составляет функционально активный диферриттрансферрин, в пуле моноферриттрансферринов превалирует изоформы с локализацией в N – концевом домене, что хотя и косвенно, но может свидетельствовать о функциональной неэквивалентности двух железосвязывающих центров в молекуле белка (Бугланов А.А. и др, 2001). Пул трансферрина при физиологической норме насыщен железом примерно на 30-40%, таким образом трансферрин в плазме крови выполняет роль буфера, буферная емкость которого используется при поступлении в плазму значительных количеств железа, например при парентеральном введении препаратов железа. Трансферрин содержащий два ферриона в молекуле белка (диферриттрансферрин) имеет конкурентное преимущество перед моноферриттрансферрином в процессе снабжения клеток эритроидного ряда железом, что объясняется значительно большей аффинностью диферриттрансферрина к специфическим трансферриновым рецепторам в мембранах этих клеток (Бугланов А.А. и др., 2002).

Взаимодействие нагруженного железом трансферрина со специфическими рецепторами в акцепторных клетках является важной составляющей в поддержании гомеостаза железа в организме. Комплекс железо – трансферрин является достаточно прочным, железо отщепляется от трансферрина при кислых значениях рН, однако физиологический рН слабощелочной, поэтому в ходе эволюции выработались специальные механизмы, обеспечивающие поступление в акцепторные клетки всего комплекса железо – трансферрин. Все клетки организма содержат рецепторы для трансферрина, при этом количество этих рецепторов в мембранах клеток величина переменная и меняется в зависимости от физиологического цикла развития этих клеток. Максимальное количество специфических рецепторов для трансферрина обнаруживается в гемопоэтической ткани, особенно в эритроблестах и ретикулоцитах, а так же в клеточных мембранах плацентарного трофобласта и гепатоцитах (Feelders R.A. et al., 1999; Vernet M.,1999). Существует видовая специфичность в содержании трансферриновых рецепторов в клетках тканей, если в мембране ретикулоцита человека это количество достигает 300 000 на клетку, то в ретикулоците крысы – 105 000 (Бугланов А.А. и др., 2001). Флуктуации в содержании трансферриновых рецепторов имеет место и при различных заболеваниях, характерным

примером этого является увеличение количества мембранных рецепторов для трансферрина в эритроидных клетках при ЖДА (Punnonen K., et al. 1997). Трансферриновый рецептор представляет собой димерный белок с молекулярной массой 180 000 дальтон и каждый димер целой молекулы рецептора связывает две молекулы нагруженного железом трансферрина (Павлов А.Д. и др., 2001). Само трансферрин – клеточное взаимодействие опосредованное рецептором протекает многостадийно – адсорбция насыщенного железом трансферрина на мембране и связывание его со свободным рецептором, транспортирование комплекса трансферрин – рецептор внутрь клетки, высвобождение железа из белка внутри клетки при низком рН, после чего высвободившееся железо включается во внутриклеточный лабильный пул железа, а комплекс апотрансферрин – рецептор мигрирует на наружную мембрану. Рециклированный трансферриновый рецептор остается включенным в клеточную мембрану, а интактный апотрансферрин переходит в плазму крови (Vomferd A.V., et al., 1985). По расчетам весь этот цикл при физиологических условиях протекает со скоростью 500 молекул диферриттрансферрина на ретикулоцит в секунду или в перерасчете на трансферриновое железо – 1000 феррионов (Pollak S., 1992). Трансферриновое железо после диссоциации с белком включается во внутриклеточный лабильный пул, где в комплексе с низкомолекулярными лигандами распределяется в различных внутриклеточных органеллах. Далее частично, депонируясь в молекулах клеточного ферритина, частично, поступая в митохондрии, используется при синтезе гема или в процессах синтеза железосодержащих ферментов или белков, а также в процессах активации железозависимых мультиферментных систем в клетке.

Из вышеприведенного видно, что в поддержании гомеостаза железа в организме процессам запасания, депонирования железа в клетках отводится очень важная роль. Существенная часть всего железа организма находится в виде негемовых запасов железа ферритина, а также гемосидерина (Павлов А.Д. и др., 2001; Румянцев А.Г. и др., 2004). Ферритин сохраняет избыточное железо в нетоксичной, растворимой форме, которое легко мобилизуется из него для нужд организма и, таким образом, ферритин поддерживает нормальный баланс железа в организме. Сама молекула ферритина состоит из белковой капсулы апоферритина и железосодержащего ядра, находящиеся в гидроксидфосфатном комплексе. Общее содержание железа в ядре ферритина варьирует и может достигать до 20% от общей молекулярной массы белка. В этом случае молекулярная масса

холоферритина может достигать 900 000 дальтон. При массивном поступлении железа в организм гемосидерин может замещать ферритин в качестве хранилища этого биометалла. При этом значительное количество гемосидерина выявляется во вторичных лизосомах, так называемых сидеросомах. По видимому, гемосидерин представляет собой продукт протеолитической дегградации полимеров ферритина, при которой освободившиеся железосодержащие ядра образует нерастворимые в воде агрегаты (Worwood M., 1982). Ферритин построен из 24 субъединиц, при этом субъединицы не являются идентичными, а состоят из двух типов субъединиц : Н и L – субъединиц. Как и для трансферрина, для ферритина характерен феномен полиморфизма, предполагается, что это может иметь определенное физиологическое значение, в частности, предполагается, что изоферритины Н – типа могут аккумулировать значительно больше железа (Worwood M., 1982). Основной физиологической функцией ферритина является запасание железа в нетоксичной растворимой и легкодоступной форме и снабжении этим металлом синтеза различных железосодержащих белков и ферментов. Это функция ферритина, по-видимому, является не единственной, т.к. присутствие ферритина в кровотоке может означать, что этот металлопротеид может участвовать и в транспорте железа в организме. Основная функция ферритина осуществляется через процессы депонирования и мобилизации железа. Железо из лабильного внутриклеточного пула попадает внутрь молекулы ферритина через специальные каналы в его белковой капсуле в форме двухвалентного железа, а внутри молекулы ферритина это железо подвергается окислению, гидролизу и включается в железосодержащее ядро. К высвобождению железа из ферритина предшествует его восстановление до ферроионов. Таким образом, депонирование и мобилизация железа из ферритина представляет собой типичный окислительно - восстановительный процесс.

Общее содержание железа в депо у взрослых мужчин и женщин различается, по разным оценкам депо железа у мужчин оценивается в 1 грамм железа, у женщин 0,5 грамма. В кровотоке циркулирует так называемый сывороточный ферритин, источником которого являются клетки ретикулоэндотелиальной системы (Белошевский В.А., 2000). Биологическая функция сывороточного ферритина неясна. Осуществление функции транспорта железа ферритином сыворотки из РЭС в гепатоциты, где для него есть рецепторы, представляется маловероятным, учитывая данные о низком содержании железа в молекулах сывороточного ферритина. Тем не менее, количественные исследования сывороточного

ферритина выявили его значимость как маркера запасного депонированного фонда железа в организме.

Таким образом, гомеостаз железа в организме обеспечивается механизмами эффективной абсорбции железа в ЖКТ, транспортировкой его между клетками акцепторами и донорами и депонирования железа в ферритине.

3.4. Физиологические константы содержания железа в биосредах у детей

В настоящее время установлено, что отклонения в поступлении в организм макро- и микроэлементов, нарушение их соотношений в рационе питания непосредственно сказываются на деятельности организма, могут снижать или повышать его сопротивляемость, а следовательно, и способность к адаптации (А.П.Авцын и др., 1991). В последние годы изучение микроэлементного состава волос с помощью атомно-адсорбционного и других методов получает все большее распространение среди ученых медиков нашей Республики (С.М.Бахрамов, Х.К.Фарманкулов, 1995), особенно педиатров и гинекологов (И.И.Аманов, 2005; С.К.Расулов, 2007). Это связано с относительной простотой забора, хранения, пробоподготовки, а, главное, неинвазивностью данного обследования и возможностью одновременного определения широкого спектра микроэлементов.

Анализ содержания микроэлементов в образцах волос является одним из наиболее пригодных для целей массовых, скрининговых исследований на популяционном и индивидуальном уровнях. В то же время во многих странах не существует официально принятых нормативных концентраций большинства химических элементов в биосубстратах человека, в том числе и детей.

Исследованиями М.Г.Скальной с соавт. (2004) была предпринята попытка установить границы нормального содержания химических элементов в волосах жителей г. Москвы, относящихся к различным половозрастным группам, практически здоровых лиц с помощью центильных шкал (В.Г. Маймулов и др., 2000). Авторами были установлены границы стандартных центильных интервалов, принятых при массовых исследованиях: 3,5,10, 25, 50, 75, 90, 95 и 97 центилей (табл. 9). Авторами исследования выполнены в лаборатории АНО «Центр Биотической Медицины» методом атомной эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной аргонной плазмой (АЭС-ИСП).

Таблица 9.

**Центильные шкалы для оценки содержания железа в
волосах у детей различного возраста (М.Г.Скальная, 2004)
(мкг/г)**

Центиль	Возраст детей						
	До 1 года	От 1 до 3 лет	От 4 до 6 лет	От 7 до 11 лет(мальчики)	От 7 до 11 лет(девочки)	От 12 до 17 лет(мальчики)	От 12 до 17 лет(девочки)
3	8,79	8,33	7,68	7,54	6,42	6,11	5,11
5	9,98	9,32	8,69	8,63	7,21	7,27	6,14
10	12,40	11,24	10,90	10,50	8,60	8,84	7,54
25	16,78	14,47	14,13	14,11	11,38	12,07	9,86
50	22,00	19,35	19,39	19,33	15,82	17,00	13,93
75	30,71	26,96	26,50	27,88	23,08	25,28	20,79
90	52,92	37,32	37,79	41,10	34,80	41,28	30,46
95	66,88	46,85	52,31	57,41	45,84	56,11	45,87
97	84,30	54,75	67,70	73,02	53,58	74,61	58,90

В качестве нормы принят интервал от 25 до 75 центиля, как соответствующий средним значениям концентрации данного химического элемента в популяции – значения лежащие в интервале от 10 до 25 и от 75 до 90 центиля, рассматривались как соответствующие состоянию «предболезни», а в интервале от 0 до 10 и от 90 до 100 центилей – состоянию болезни (А.В.Скальный, 2001).

Как видно из представленных данных, концентрация железа в волосах с возрастом не претерпевает значительных изменений, различия между полами также слабо выражены. На основании вышеизложенного представляется возможным установить границы норм железа (табл. 10)

Таблица 10

**Границы нормального (физиологического) содержания
железа в волосах жителей г. Москвы, установленные при
помощи анализа центильных интервалов (М.Г.Скальная, 2004)
(мкг/г)**

Элемент	Нижняя граница	Верхняя граница
Fe	10	30

Нами проведено изучение содержания железа в биосубстратах 548 практически здоровых детей школьного возраста от 7 до 16 лет (453 мальчиков и 95 девочек) (табл. 11).

**Содержание железа в биосредах обследованных
практически здоровых взрослых и детей ($M \pm m$) (по данным
разных авторов)**

Биосреда	У взрослых	У детей			
	М.Ваку,1982	(Скальный А.В.,1999)	Аманов И.И.,2005	Skalnaya M.G. et al., 2002	Наши данные
В волосах, мкг/г	23,7	30	-	64,6	81,38±8,55
В крови, мг/л	447	480	123,6	-	2964±52 (В эритроцитах)

Для определения железа в различных биосредах организма нами использован разработанный институтом ядерной физики АН РУз метод нейтронно-активационного анализа микроэлементов (Л.И.Жук, А.А.Кист, 1999).

Полученные результаты показали, что уровни содержаний микроэлементов в волосах и жидкостях у детей школьного возраста несколько отличались от таковых показателей у взрослых. Так, концентрация железа у детей в волосах значительно выше (в три раза - 81,38±8,55 мкг/г). Больших различий по содержанию железа в биосубстратах между полами не выявлено. В эритроцитах у 22 обследованных практически здоровых детей содержание железа равнялось 2964±52 мг/л, а в слюне - 5840±351,7 мг/л.

Глава 4. НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТОЗА У ДЕТЕЙ

4.1. Ранняя диагностика дефицита железа

Для определения частоты встречаемости микроэлементозов, связанных с дефицитом железа в группе риска – в популяции детей школьного возраста, проживающих в регионе Зарафшанской долины нами разработан алгоритм выявления ЖДС – латентного (скрытого) дефицита железа (ЛДЖ) и железодефицитной анемии – ЖДА, путем проведения первичного и повторного скрининга.

Алгоритм раннего выявления железодефицитного состояния у детей школьного возраста



Для доврачебного определения дефицита железа каждому обследованному лицу заполнялась, разработанная карта-вопросник. Карта-вопросник состоит из 52-вопросов, включающих возможные причины и признаки заболевания и специальный вопросник для девочек в период полового развития:

Карта-вопросник раннего выявления железодефицитной анемии у детей школьного возраста

Ф.И.О.....возраст.....адрес..... национальность....класс....

№	Ответьте на следующие вопросы:	Отв ты: Да + Нет -	№	Ответьте на следующие вопросы:	Отв ы: Да + Нет -
1.	Болели раньше анемией?		28	Искривление, ломкость, деформации ногтей	
2.	Наблюдались частые носовые кровотечения?		29	Трещины в области пяток	
3.	Имеется ли, заболевания желудка?		30	Сухость кожи	
4.	Часто болеете острыми желудочно-кишечными заболеваниями?		31	Дневная сонливость или нарушения сна	
5.	Болели желтухой?		32	Потеря сознания	
6.	Болеете частой простудой?		33	Нарушение глотания	
7.	Глистные заболевания имеются?		34	Снижение памяти	
8.	Мало употребляете мясные продукты(1-2раза в неделю)?		35	Скрещивание зубов	
9.	Молочные продукты употребляете ежедневно?		36	Кариес зубов	
10	Хлеб и мучные изделия часто и ежедневно употребляете?		37	Употребление глины, мела, и других несъедобных веществ	
11	Овощи и зелень употребляете мало(1-2 раза в неделю)?		38	Нарушения вкуса: частое употребление соленых, горьких продуктов и сырого мяса	
12	Сладости употребляете часто?		9	Частое употреблению бумаги, мыла, соли	
13	Мало употребляете (горох, фасоль, пшено и др. раз в неделю)?		40	Извращение обоняния в виде пристрастие к запаху бензина, красок, полива земли водой.	
14	У членов семьи имеется анемия?		41	Раньше лечились по поводу анемии?	
15	Не имеете понятие об анемии?		42	Имеются хронические расстройства стула ?	
16	Слабо успеваете в школе по сравнению с другими?		43	Проведены операции по поводу заболеваний желудка?	
	У Вас какие жалобы и признаки заболевания наблюдаются?		44	Отстаете в физическом развитии?	
17	Головные боли		45	По сравнению со сверстниками Ваш рост низкий?	
18	Головокружение		46	Вес низкий по сравнению со сверстниками?	
19	Слабость			Дополнительные вопросы для девочек:	
20	Плохо чувствуете себя в душном помещении?		47	Месячные начались поздно(после 14 лет)?	
21	Плохой аппетит		48	Продолжительность месячных более 4-х дней?	
22	Звон в ушах		49	Во время месячных кровопотеря обильная?	

23	При резком вставании наблюдается потемнение перед глазами?		50	Время между менструацией составляет менее 24-х дней?	
4	Боли в области сердца и сердцебиение		51	После месячных состояние ухудшается?	
5	Утомляемость при физической нагрузке		52	По Вашему плану вы хотите выйти замуж до 20 лет?	
26	Бледность кожи и слизистых				
27	Секучесть и выпадение волос				

Примечание: знак ответа «-» - нет; знак «+» - да. Если Вы ответили «Да» на 10 вопросов (у девочек 15 вопросов), имеется предрасположенность к анемии; если на 20 вопросов (у девочек 25 вопросов) имеется анемия и надо обратиться к врачу.

4.2. Сравнительная оценка некоторых методов определения концентрации гемоглобина в клинической практике

В научных исследованиях и клинической практике определение концентрации гемоглобина в крови является одним из часто используемых тестов. Для определения содержания гемоглобина применяют колориметрические, газометрические методы и способы, основанные на определении железа в гемоглобиновой молекуле (А.Н.Арипов и соавт., 2000). Широкое распространение получили колориметрические методы (Н.А.Авдеева, 1987; Т.А.Аскерова, 2001; В.Н.Гиббс с соавт., 1994; А.Ф.Тур с соавт., 1970; И.В. Смирнов, 1995; С.Чевари с соавт., 1985; J. Todarov, 1970).

Всеобщее признание получил цианметгемоглобиновый метод, как наиболее точный и объективный, который принят в качестве стандартного Международным комитетом по стандартизации в гематологии. Международный комитет располагает длительно хранящимся эталонным раствором гемиглобинцианида, который рассылается в ряд стран для проверки изготавливаемых стандартов. Единственным серьезным недостатком этого метода является применение в работе калия цианида, сильнейшего яда. В случаях взятия пробы у кровати больного или новорожденного необходимо соблюдение самых строгих мер предосторожности.

В качестве приборной базы используют различные фотоколориметры - КФК-2, КФК-3, МФ-1020, КФО, Гемокон-5, ФЭК-56, ГФ-3, ГФ-Ц-4 и др. Для этих способов ошибка составляет от 4,48 до 12,6%.

Подавляющее большинство используют в своей работе гемиглобинцианидный метод и наборы для его проведения следующих предприятий - НПО «Биолар» (Екатеринбург), «Рем-

икс» (Уфа), «Синтакон» (Санкт-Петербург) и НПМН «Узфосфосорб» (Ташкент).

Особо надо отметить, сравнительно небольшую группу лабораторий, которые имеют приборы «Stat-LAB» (Япония), «Contraves Digicall-500» (Швеция), «Serona-159» (Serona), Т-840 «Культер» (Культроник, Франция). Для научного и практического здравоохранения определение гемоглобина (Hb) в крови является одним из самых распространенных методов исследования. Наряду с числом эритроцитов концентрация гемоглобина – важный лабораторный показатель и отражает преклиническое состояние недостаточности железа в крови.

КСМА и гемоглобинометр «BMS-Ю-ЮИР» (США). Для этой группы общая ошибка составляет 3,64%, ошибка лаборанта – 1,30%. Следует отметить, что в Узбекистане выпускается прибор «QA-100» предназначенный для измерения концентрации гемоглобина в крови гемиглобинцианидным методом, которое широко внедряется в практику.

В настоящее время в ряде лабораторий применяется гемометр Сали. Погрешность этого метода составляет 7-10%, максимальная – 20% (С.К.Расулов и др.,2002). При долговременном использовании ошибка возрастает до 30%).

Используемые в настоящее время методы, такие, как анализ циангемоглобина и алкалингематина являются наиболее точными, однако эти методы требуют более высокого уровня оборудования, запасных частей и электроэнергии, что не всегда доступно.

Определение гемоглобина крови гемоглобинцианидным методом с применением ацетонциангидрина основано на принципе – окисления гемоглобина при взаимодействии с железосинеродистым калием (красной кровяной солью) в метгемоглобин, образования с ацетонциангидрином окрашенного цианметгемоглобина (гемиглобинцианид), интенсивность окраски которого пропорционально содержанию в нем гемоглобина.

Наиболее практичным считается гемоглобинометр «BMS 10-101R» – удобный портативный диагностический фотометр для определения содержания гемоглобина в крови с использованием оксигемоглобинового метода. Гемоглобинометр сравнивает поглощение света через определенный слой гемолизированной крови (оксигемоглобина) со стандартным стеклянным клином.

Свет, обеспечиваемый двумя «С» типовыми батареями и стандартной 2,5 В 5А лампой, диффузно проходит через стеклянное окно (соответственно через образец гемолизированной крови) и одновременно через стандартный стеклянный клин. Призма направляет свет к щелевому полю окуляра, который

содержит фильтр для регулирования передачи длины волны примерно на 150 нм. Стандартный стеклянный клин продвигается индикаторной кнопкой до тех пор, пока интенсивность света не будет совпадать с таковой образца крови. Концентрация гемоглобина затем считается по шкале либо в граммах на 100 мл, либо в процентах 13,8 г, 14,5 г, или 15,6 г Hb , на 100 мл.

С целью оценки и сопоставимости результатов трех используемых в клинической практике способов определения гемоглобина и выявления наиболее реальных показателей его у детей, нами проведено определение гемоглобина у практически здоровых учащихся 11-14 лет. Гематологическому обследованию подлежало 99 здоровых детей 5,6,7 и 8 «а,б» классов лица-интерната (13 лет-20 лет; 12 лет-20; 14 лет-39 детей) г.Самарканда. В исследуемую группу вошли здоровые дети не болевшие за последние 2 месяца, не состоявшие на диспансерном учете по поводу хронической патологии, не имевшие отклонения в физическом развитии. Помимо специальных методов исследования проводились общеклинические лабораторные исследования крови и кала, измерение артериального давления, антропометрических параметров, показатели которых соответствовали возрастным нормам.

Определение гемоглобина произведено приборами одномоментно в утренние часы до завтрака и тренировок. Для чего из мякоти пальца бралось всего 60 мкл крови.

Результаты сравнительных показателей содержания гемоглобина в крови у здоровых детей школьного возраста приведены в таблице 12.

Таблица 12

Сравнительные показатели гемоглобина у здоровых детей (M+m)

Возраст	Hb, г/л по Сали			Hb, г/л. «BMS 10-101R»			Hb, г/л. «QA-100»		
	Вариации	в среднем	Сигма	Вариации	в среднем	Сигма	Вариации	в среднем	сигма
11 лет (n=20)	70-94	80,9±1,45	6,5	124-150	139,5±1,7	7,62	120-159	144,2±2,2	9,94
12 лет (n=20)	58-90	77,7±1,53	6,84	112-158	133,4±3,8	17,04	95-155	121,6±4,49	21,43
13 лет (n=20)	72+96	82,9±1,55	6,91	120-138	130±1,12	5,03	113-141	124,15±1,8	8,11
14 лет (n=20)	62-98	80,9±1,59	7,02	110-170	133,7±2,5	11,44	106-155	134,06±2,1	9,26
Итого:	58-98	80,56±1,54	6,85	110-170	134±2,36	10,51	95-159	131,61±2,6	11,6

Из таблицы 12 следует, что при сравнении показателей гемоглобина двух гемоглобинометров современного производства разница была незначительной-2,39 г/л. Так, при определении гемоглобина на гемоглобинометре «BMS 10-101R» колебания равнялись от 110 до 160 г/л, среднее содержание было 134 ± 2 г/л; а по гемоглобинометру «QA-100»- от 98 до 159 и 131 ± 2 г/л соответственно. В то же время, при сравнении показателей гемоглобинометров «QA-100» и «BMS 10-101R» с показателями гемоглобинометра Сали разница была высокой – соответственно 50,9 (38%) г/л и 53,3 (40%) г/л. По Сали количество Hb у здоровых детей было в пределах от 58 до 98 г/л, в среднем- $80,6 \pm 1,5$ г/л. Несмотря на проведенную калибровку с другими гемоглобинометрами Сали, средний показатель был очень заниженным по сравнению с другими способами определения гемоглобина. Таким образом, погрешность метода Сали составила 40%.

В общей практике у детей 6-14 лет основным критерием анемии и степени ее тяжести является показатель уровня гемоглобина (Hb)-легкая степень анемии – уровень Hb от 120 до 90 г/л, средняя степень тяжести анемии-уровень Hb 90-70 г/л, тяжелая степень анемии – уровень Hb ниже 70г/л (ВОЗ, 1994).

Анализируя колебания содержания гемоглобина у здоровых детей старшего возраста (табл.13) установленные с помощью прибора Сали необходимо указать на наличие анемии у всех (100%) обследованных детей, в основном средней (II) степени тяжести. Частота легкой степени анемии при применении двух современных гемоглобинометров составила соответственно 11 и 19% среди охваченных проверкой детей школьного возраста.

Таблица 13

Содержание гемоглобина у здоровых детей школьного возраста по разным способам его определения (в г/л).

Способ Определения	Hb ниже 70		Hb 70-90		Hb 92-120		Hb 122-150		152 и выше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
По Сали	4	4,4	87	87,8	8	8,08	-	-	-	-
Гемоглобинометр BMS 10-101R	-	-	-	-	11	11,1	80	80,8	8	8,08
Гемоглобинометр «QA-100»	-	-	-	-	19	19,2	71	71,7	9	9,09

Следовательно, данные исследования еще раз подтверждают о преимуществах современных методов исследования содержания гемоглобина крови, по сравнению с методом Сали. Первые два

метода обеспечивают достижение наиболее точных результатов, а также отличаются по технической простоте выполнения анализов.

Указывая на довольно высокий процент неточности уровня гемоглобина при определении гемометром Сали, можно отметить нижеследующее – на результаты этого геминхлоридного метода могут оказать отрицательное влияние полиглобулия, время реакции между Нб и соляной кислотой, которое может колебаться от 2 до 40 мин, в зависимости от содержания белков в плазме крови. Кроме того, оттенок цвета раствора геминхлорида зависит от концентрации билирубина плазмы и характера освещения Нб, чаще всего бывает связано с неточностью пипетирования (из-за невысокого качества пипетки от гемометра Сали) и неверной калибровкой прибора. Исходя из вышеуказанного метод Сали должен быть исключен из клинической практики.

Показатели гемоглобина, определяемые двумя новыми методами, могут варьировать в течении дня в зависимости от принятия жидкости, питания, физической нагрузки и общего состояния. Эти вариации обычно колеблются в пределах 4% от среднего показателя гемоглобина.

На наш взгляд, для применения на практике можно рекомендовать гемоглобинометры производства США (BMS 10-101R) и отечественный «QA-100». Первый портативный прибор, позволяет получить результат за считанные секунды, без реактивов, его можно использовать для массовых обследований. За последний период появились и другие современные гемоглобинометры, которые становятся достоянием медиков нашей Республики (С.М.Бахрамов и др., 2008)

4.3. Способ диагностики патологий обмена железа

В данной книге освещается способ диагностики отдельных форм микроэлементозов у детей, обусловленных дефицитом гемопоэтических микроэлементов. В частности, представлен и предложенный нами (Бугланов А.А., С.К.Расулов, 2001) способ диагностики недостаточности и перегрузки железом, который значительно упрощает и ускоряет распознавание патологий в обмене железа. Безусловно, большие перспективы в комплексной диагностике железодефицитных состояний приобретают методы, основанные на количественном определении железосвязывающих белков сыворотки крови, непосредственно участвующих в обмене железа и в первую очередь, трансферрина. В то же время современная феррокинетика предусматривает, что общий пул трансферрина в организме человека представлен функционально

полиморфным семейством белков, циркулирующих в кровотоке различными молекулярными формами трансферрина – моноферри-, диферри- и апотрансферрином, при этом моноферриттрансферрин представлен трансферрином с локализацией железа в А-центре (С-концевом домене белка) и трансферрином с локализацией железа в В-центре (N-концевом домене белка) (J.J.M.Marx, 1996). Данные молекулярные формы трансферрина регулируют гомеостаз железа в организме, осуществляя перераспределение железа между клетками-акцепторами железа (эритробландами, ретикулоцитами), клетками донорами железа (макрофагами РЭС) и клетками – депо (гепатоцитами).

В настоящее время диагностика патологий обмена железа, в частности, железодефицитных состояний во многом строится на количественной оценке сывороточного ферритина каким-либо высокочувствительным методом анализа, либо радиоиммунным или иммунорадиометрическим с использованием в качестве радиоактивной метки-изотопа I^{131} , либо иммуноферментным с использованием в качестве ферментной метки-пероксидазы (А.А.Бугланов и др., 1988). Как правило радиоиммунологические, иммунорадиометрические и иммуноферментные методы количественного определения ферритина в сыворотке крови достаточно хорошо отражают состояние запасов железа в организме как в норме, так и при патологиях обмена железа. И при низком содержании ферритина в сыворотке крови (менее 20 нг/мл) диагностируют дефицит железа в организме, а при высоком содержании ферритина в сыворотке крови (более 500 нг/мл) диагностируют перегрузку организма железом. (В.Н. Петров, 1989). Все указанные выше методы используют в качестве твердофазного носителя для сорбции антител или антигена какой-либо полимер, как правило, полистирол. Однако, существенным недостатком всех указанных способов является длительность и сложность всех технологических операций, как предварительных, так и операций, непосредственно связанных с проведением самого анализа.

Предложенный нами способ диагностики недостаточности и перегрузки железом значительно упрощает и ускоряет диагностику патологий в обмене железа. Данная задача решается следующим образом: проводится ракетный иммунный электрофорез сыворотки крови больного с антителами к двум изоформам трансферрина-апотрансферрину и диферриттрансферрину, определяются площади образующихся ракет апотрансферрина и диферриттрансферрина, соотносятся площади ракет и при отношении диферриттрансферрин/апотрансферрин больше 3 диагностируется перегрузка

организма железом, а при отношении апотрансферрин/диферриттрансферрин больше 3 диагностируется дефицит железа в организме.

В отличие от традиционных методов анализа концентрации ферритина в сыворотке крови для диагностики патологий в обмене железа, нами предложено в диагностических целях определять не ферритин, а другой железосвязывающий металлопротеид сыворотки крови – трансферрин и определять не общее количество трансферрина, а содержание его различных молекулярных форм, различающихся степенью насыщения их железом. А как мы отметили выше, разные молекулярные формы трансферрина, а именно диферриттрансферрин и апотрансферрин являются чувствительными и надежными маркерами нарушений гомеостаза железа в организме.

Итак, трансферрин являющийся основным переносчиком железа в организме в кровотоке, как указывалось выше, существует в виде полиморфных молекулярных форм полностью насыщенных железом форм трансферрина-диферриттрансферрина, частично насыщенного железом трансферрина-моноферриттрансферрина и ненасыщенного железом апотрансферрина. При недостаточности железа в организме, например, при железодефицитной анемии в кровотоке преобладает пул ненасыщенного железом трансферрина (апотрансферрина) и, наоборот, при перегрузке организма железом, например, при гемохроматозе, в кровотоке преобладает пул полностью насыщенного железом трансферрина-диферриттрансферрина. Поэтому для диагностики недостаточности и перегрузки организма железом мы использовали отношение разных молекулярных форм трансферрина, а именно полностью насыщенного железом трансферрина и ненасыщенного железом трансферрина.

Для практической реализации оригинального способа диагностики патологий обмена железа приготавливали различные молекулярные формы трансферрина, для чего электрофоретически гомогенный трансферрин, полученный методами ионообменной и гельпроникающей хроматографии подвергали интенсивному диализу против 1 М раствора лимонной кислоты, а затем против дистиллированной воды, переводя таким образом, трансферрин в апоформу, в силу того, что в кислой среде связь между железом и белком становится лабильной и оно легко отщепляется от белка. После этого раствор белка лиофильно высушивали. Диферриттрансферрин получали путем насыщения 1% раствора апотрансферрина раствором хлорного железа до экстинкции раствора при 465 нм (длине волны максимального поглощения в

видимой области спектра окрашенного раствора трансферрина) в 0,567, свидетельствующей о полном насыщении трансферрина железом.

Технически данную операцию осуществляли следующим образом – готовили ряд 1% растворов апотрансферрина, которые затем насыщали стандартным раствором хлорного железа. После часовой инкубации этих растворов, измеряли оптическую плотность в этих растворах при 465 нм, затем строили график зависимости оптической плотности раствора трансферрина при 465 нм от объема стандартного раствора железа (см. рис.1). Представлен график зависимости оптической плотности раствора трансферрина при 465 нм от объема стандартного раствора железа

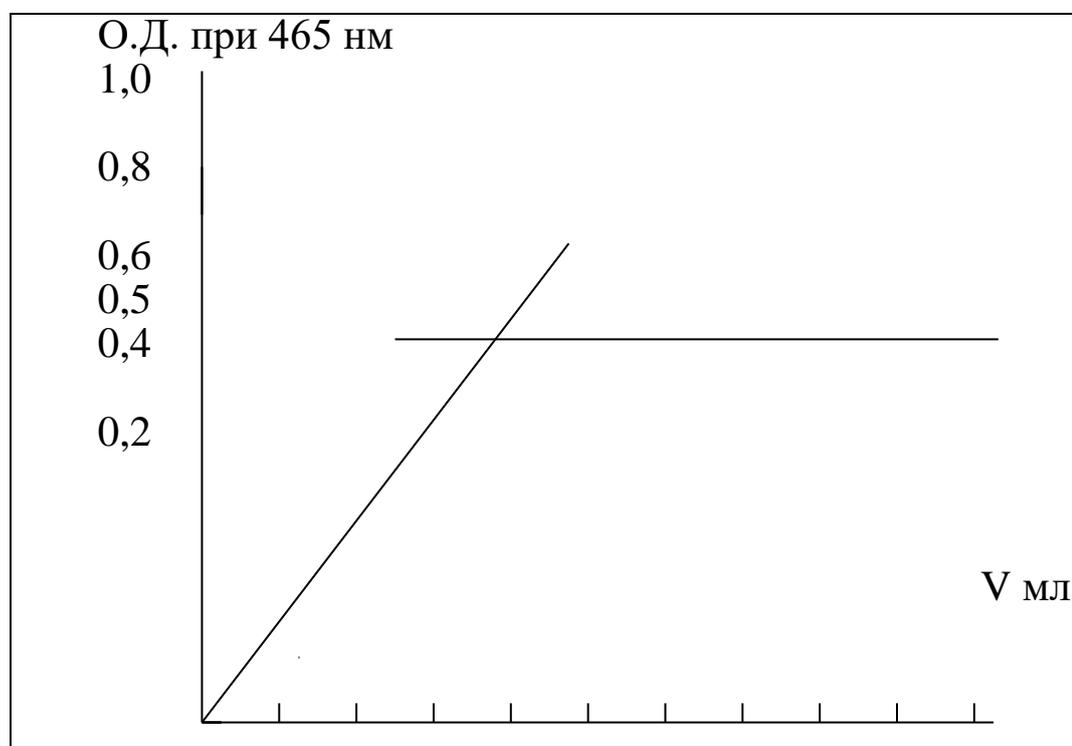


Рисунок 1. Определение железосвязывающей способности трансферрина путем насыщения апотрансферрина раствором хлорного железа

Как видно из выше приведенного рисунка 1, точка пересечения на графике зависимости оптической плотности раствора трансферрина от объема стандартного раствора железа соответствует максимальному насыщению трансферрина железом, т.е. при этом насыщении раствор состоит только из диферриттрансферрина. Такой раствор диферриттрансферрина

диализовали против дистиллированной воды, рН которого довели до 8,0 раствором 0,5 М едкого натра. Раствор диферритрансферрина затем лиофильно высушивали. Полученные таким образом изоформы трансферрина использовали затем для получения соответствующих кроличьих антисывороток, которые в дальнейшем применяли для ракетного иммуноэлектрофореза сывороток больных, после чего определяли отношение площади пика (ракеты) диферритрансферрина к площади ракеты апотрансферрина. При отношении площади ракеты диферритрансферрина к площади ракеты апотрансферрина больше 3 диагностировали перегрузку организма железом, а при отношении площади ракеты апотрансферрина к площади ракеты диферритрансферрина больше 3 диагностировали дефицит железа в организме.

Сам ракетный иммуноэлектрофорез проводили следующим образом – готовили 1% раствор агарозы в 0,05 М минал-вероналовом буфере рН 8,6, для чего 1 г агарозы расплавляли в 100 мл приготовленного буферного раствора на водяной бане. Полученный агарозный гель охлаждали до 50 °С, затем 5 мл охлажденного геля смешивали с 0,2 мл подогретой до той же температуры той или иной моноспецифической антисыворотки и немедленно разливали на расположенное строго горизонтально чистое обезжиренное подогретое предметное стекло. Следует отметить, что подогретыми должны быть не только предметное стекло, но и пипетка, которой разливают смесь, соблюдение этого условия чрезвычайно важно, т.к. в случае, если смесь набирается холодной пипеткой и разливается на холодное предметное стекло, агарозная смесь коагулирует с образованием хлопьев, которые смещают при визуальном наблюдении, образующиеся после иммуноэлектрофореза характерных шлейфов (ракет). После того, как агарозная смесь затвердела, в геле стандартным ножом вырезали лунки диаметром 4 мм, затем рамку с предметными стеклами помещали в камеру для электрофореза. Расплавленной агарозой делали перемишки между агарозными блоками в электрофоретических камерах и агарозной смесью на предметных стеклах. В электрофоретические камеры заливали холодный минал-вероналовый буфер рН 8,6, после чего в лунки вносили дозированной микропипеткой по 10 мкл растворов анализируемых сывороток и проводили иммуноэлектрофорез в течение 1,5 часов при напряжении 100 в по прибору. По окончании иммуноэлектрофореза результат можно наблюдать визуально в виде вытянутых в сторону анода шлейфов (ракет). В тех случаях, когда ракеты видны недостаточно четко, агарозный гель отмывали

от непреципитированных белков в физиологическом растворе в покачивающихся чашках Петри в течение 2-3 часов. После этого агарозные пластинки высушивали в термостате при 37°C, предварительно накрыв их влажной фильтровальной бумагой, затем окрашивали амидо-черным 10,0 (1,5 г краски на 250 мл 2% уксусной кислоты) в течение 2-3 минут. Несвязавшуюся краску отмывали водопроводной водой. Длину шлейфа для расчета площади образующегося шлейфа (ракеты) измеряли от середины лунки до вершины преципитата.

Ниже мы приводим характерные примеры использования данного способа диагностики патологий обмена железа в клинико-диагностической практике.

Разработанный нами способ диагностики недостаточности и перегрузки организма железом, не уступая по точности диагностике анализа сывороточного ферритина, превосходит его по скорости, т.к. иммунный ракетный электрофорез трансферрина длится от 1,5 до 2 часов, в то время как, например, радиоиммунный анализ сывороточного ферритина длится 2 суток. Кроме того, этот способ превосходит радиоиммунный анализ ферритина по простоте технологических операций, т.к. в предлагаемом способе осуществляется практически только одна технологическая операция – иммунный ракетный электрофорез с моноспецифической антисывороткой против апо- и диферритрансферрина, в то время как в радиоиммунном анализе требуется несколько технологических операций - сорбция ферритина на твердой фазе, инкубация, отмывка твердой фазы от несвязавшегося белка, инкубация твердой фазы с сорбированным ферритином с конъюгатом, содержащим изотопную метку, отмывка от избытка конъюгата и измерение радиоактивности в гамма-счетчике.

Разработанный нами способ диагностики дефицита железа защищенный соответствующими патентом Республики Узбекистан повышает качество оказываемой медицинской помощи, способствует правильной постановке диагноза и проведению адекватного лечения при патологии обмена железа, например, при недостаточности в организме железа (скрытый, латентный дефицит железа, железodefицитная анемия) или при перегрузке им организма (гемохроматоз).

4.4. ДЕПОНИРОВАННЫЙ ФОНД ЖЕЛЕЗА - МЕТОДЫ ЕГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Одним из наиболее чувствительных и информативных показателей, отражающих состояние запасного депонированного фонда железа в организме является показатель трансферрина сыворотки крови, большая информативность тестирования сывороточного трансферрина объясняется тем, что при дефиците железа в организме компенсаторно усиливается синтез этого белка в гепатоцитах, секреция его в кровотоки и таким образом, увеличивается его концентрация в сыворотке крови (А.А.Бугланов, 1987), при этом повышение концентрации трансферрина в сыворотке крови фиксируется еще до заметного снижения уровня железа в сыворотке (С.М.Бахрамов и др., 1995, Н.Г.Шевченко, 1997). В диагностической практике об уровне трансферрина принято судить на основании анализа показателя общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС). Однако проведенные эксперименты по сравнительному определению концентрации трансферрина прямым иммунохимическим методом и методом Рамсея, реализованном в наборе Био-Ла-Тест "Связывающая способность" (Чехия), показали, что метод Рамсея давал более высокие значения показателя трансферрина, чем иммунохимический метод анализа этого белка (А.А.Бугланов и др., 1991, Б.С.Бахрамов и др., 2001). В практике применяются также различные варианты спектрофотометрического и электрофоретического методов количественного определения трансферрина, однако точность таких методов весьма относительна. В отличие от этого иммунохимические методы определения трансферрина в самых разных вариантах (А.А.Левина и др., 1982, Х.М.Казакбаева и др., 1987, А.А.Бугланов и др., 1987), основанные на специфическом взаимодействии трансферрина с поликлональными или моноклональными антителами с образованием иммунного комплекса, который можно учитывать количественно, обладают высокой специфичностью и чувствительностью, позволяющие количественно определять белок даже в очень небольшой пробе сыворотки. Определив каким-либо иммунохимическим методом истинное содержание трансферрина в сыворотке крови, можно рассчитать и ОЖСС, учитывая, что 1 моль трансферрина связывает 2 моля железа, таким образом, 1 грамм трансферрина с молекулярной массой 80 000 дальтон (Т.А.Салихов и др., 1994) связывает 25 мкмоль железа (А.А.Бугланов и др., 1991). При этом расчет ОЖСС через определение концентрации трансферрина в сравнении с унифицированным методом

определения этого показателя является более точным, т.к. не зависит от таких факторов как качество адсорбента, рН насыщающего раствора, гемолиза сыворотки и др.

Среднее содержание трансферрина в сыворотке крови здоровых взрослых людей варьирует в достаточно узком диапазоне 3.0-3.3 г/л, при этом концентрация этого белка в сыворотке крови варьирует в зависимости от возраста, так наименьшая концентрация трансферрина характерна в неонатальном периоде, в детском возрасте концентрация этого белка превышает таковую у взрослых (А.А.Бугланов и др., 1988, 1989) . В свою очередь, у взрослых содержание трансферрина также подвержено колебаниям в зависимости от физиологического состояния, например, при беременности количество этого белка в крови возрастает (Ю.К. Джаббарова и др., 1986). Для железодефицитной анемии характерно значительное увеличение содержания трансферрина в сыворотке крови, повышение концентрации сывороточного трансферрина при этом носит компенсаторный характер и направлено на более полное и быстрое поступление железа в костный мозг, увеличение скорости обмена железа.

Анализ трансферрина сыворотки крови осуществляют иммунохимическим методом, например, в варианте радиальной иммунодиффузии. Для этого готовят 1% раствор агара, для чего 1 г очищенного агара расплавляют в 100 мл физиологического раствора на водяной бане. Полученный агаровый гель затем охлаждают до температуры 50⁰С, затем смешивают 2.5 мл агара с 0.1мл антисыворотки против трансферрина подогретой до той же температуры и разливают на чистое обезжиренное предметное стекло, расположенное строго горизонтально. После того как агар застынет, в нем вырезают лунки, рассчитанные на 2мкл каждая. В лунки вносят дозатором аликвоты по 2 мкл растворов исследуемых сывороток и аликвоты стандартного раствора трансферрина в различной концентрации. Затем пластинки с агаровым гелем помещают во влажную камеру и выдерживают в течение 20 часов при +4⁰ С. После окончания иммунодиффузии и образования колец преципитации пластинки с агаровым гелем накрывают влажной фильтровальной бумагой и высушивают в термостате при 37⁰ С, после чего окрашивают амидочерным 10 В (1.5г краски растворяют в 250мл 2% уксусной кислоты) в течение нескольких минут. Несвязавшуюся краску отмывают водопроводной водой. Содержание трансферрина в пробах определяют по калибровочной кривой, которую строят, откладывая по оси ординат квадрат диаметра кольца преципитации стандартных проб трансферрина, а по оси абсцисс концентрацию трансферрина, для построения

калибровочной кривой, используют белок в концентрации 10мг/мл, 8мг/мл, 4мг/мл, 2мг/мл, 1мг/мл. Как правило, определяемое содержание трансферрина при железодефицитных состояниях (латентный и манифестный дефициты железа) хорошо укладывается в диапазон указанных стандартных концентраций белка.

Не менее важным диагностическим показателем запасного фонда железа является производный показатель-коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ). При нормальном эритропоэзе у взрослого человека этот показатель составляет 30-40%. Как и содержание трансферрина, коэффициент насыщения этого белка железом неодинаков в разные периоды жизни. Так, в неонатальный период коэффициент насыщения трансферрина железом в 2 раза выше, чем у взрослых (А.А.Бугланов и др., 1989). Для железодефицитного эритропоэза характерно снижение коэффициента насыщения трансферрина железом, этот показатель, как правило, ниже 16%. Коэффициент насыщения трансферрина железом может быть рассчитан по формуле:

$$\text{КНТ} = \frac{A \times 100}{B \times 1,37 \times 0,18}$$

где А-содержание сывороточного железа в мкмоль/л, В-содержание сывороточного трансферрина в мг/100мл.

Коэффициент насыщения трансферрина железом подвергается значительным биологическим вариациям, т.к. его установление прямо связано с определением содержания железа сыворотки, последнее же в свою очередь, подвержено суточным, возрастным и другим колебаниям, поэтому коэффициент насыщения трансферрина может рассматриваться в качестве диагностического показателя при диагностике дефицита железа только в том случае, если его снижение сопровождается одновременным повышением концентрации трансферрина в сыворотке крови (С.М.Бахрамов и др., 1995). Параллельное определение трансферрина сыворотки при этом позволяет дифференцировать диагноз в тех случаях, когда коэффициент насыщения трансферрина железом снижен, как это имеет место, например, при дефиците железа, сочетанного с инфекционно-воспалительными заболеваниями. Тем не менее, коэффициент насыщения трансферрина железом самостоятельно может быть весьма информативным критерием дифференциальной диагностики, например, железодефицитной анемии, талассемии и сидеробластной анемии. Для этих патологий характерны гипохромия и микроцитоз, однако талассемия и сидеробластная анемия сопровождаются увеличением коэффициента насыщения трансферрина железом, в то время как при железодефицитной анемии этот показатель наоборот снижен (А.А.Бугланов.1987).

Самым информативным и чувствительным показателем запасного депонированного фонда железа в организме и тем самым показателем дефицита железа, особенно, латентного и прелатентного дефицита в организме является показатель ферритина сыворотки крови. С появлением в экспериментальной практике высокочувствительных радиоиммунологических методов исследования на рубеже 70-х годов, было установлено, что в определенных количествах ферритин циркулирует в кровотоке. Более того, были выявлены определённые количественные корреляции между содержанием ферритина в сыворотке крови и общими запасами железа, в организме, выражающиеся в том, что концентрации ферритина в сыворотке крови, составляющей 1 мкг/л или 1 нг/мл, соответствует примерно 8-10мг запасного железа (В.Н.Петров,1982). Следовательно, концентрация ферритина в сыворотке крови является надежным показателем депонированного в организме железа, а количественное определенное этого белка важным тестом при диагностике железодефицитных состояний, особенно, латентного дефицита железа. В лабораторной практике ферритин сыворотки обычно определяют либо конкурентными методами, иммунорадиопробами с использованием меченых изотопной меткой антигенов, либо - неконкурентными методами, иммунорадиометрическими или иммуноферментными пробами с применением меченых изотопной или ферментной меткой антител. Среднее содержание ферритина в сыворотке крови здоровых людей варьирует в пределах 20-280 мкг/л (Н.Г. Шевченко, 1997), хотя возможны значительные индивидуальные колебания в содержании этого белка. В то же время при манифестном дефиците железа, железодефицитной анемии содержание ферритина в сыворотке крови всегда ниже 12 мкг/л, а при латентном дефиците железа - ниже 20 мкг/л, что отражает уменьшение запасного фонда железа в организме. Сравнение между концентрацией ферритина в сыворотке крови и количеством железа в костном мозге, выявляемым гистохимическим методом, показывает полное отсутствие железа в биопсийных образцах костного мозга при концентрации ферритина в сыворотке крови ниже 20мкг/л.

На протяжении жизни человека имеют место физиологические колебания в содержании ферритина в сыворотке крови, отражающие изменения в запасах железа, в организме. У новорожденных уровень сывороточного ферритина, как правило, высокий и отражает достаточные запасы депонированного железа (А.А.Бугланов и др., 1989). При этом максимальная концентрация этого белка отмечается в возрасте 1 месяца, в дальнейшем уровень сывороточного ферритина прогрессивно снижается. Различий в

содержании ферритина сыворотки, связанных с полом, в период раннего детства, как правило, не существует, в то же время в репродуктивный период, такие различия существуют и объясняются специфическими физиологическими нагрузками на депо железа в организме женщин (менструальные кровопотери, беременность, роды, лактация).

Как указано выше, для определения ферритина в сыворотке крови используют радиоиммунологические, иммунорадиометрические, а в последнее время, в основном, иммуноферментные методы анализа.

Иммуноферментный анализ ферритина в сыворотке крови проводят по принципу "сэндвич" на твердой фазе, используя сенсibilизированные антиферритиновыми антителами, растворенными в 0.05 М карбонат – бикарбонатном буфере рН 9.6 полистироловые планшеты. Для сенсibilизации поверхности лунок полистироловых планшетов используют антитела в концентрации 30 мкг/мл в карбонат-бикарбонатном буфере. В каждую лунку вносят 0.1 мл раствора антител и инкубируют в течение 1 часа при 37⁰ С и 18 часов при +4⁰С, после чего растворы из лунок удаляют дозатором и трижды отмывают дистиллированной водой, затем физиологическим раствором рН 7,2 с добавлением неионного детергента тритона X-100 в конечной концентрации 0.05%. После этого в лунки вносят равные аликвоты 0.2% раствора бычьего сывороточного альбумина в физиологическом растворе и инкубируют 5 часов при +4⁰С для блокирования свободных сайтов связывания. После инкубации лунки освобождают и вносят в них исследуемые сыворотки и растворы стандартных концентраций ферритина в объеме 100 мкл, инкубируют 2 часа при 37⁰С, растворы удаляют, лунки промывают, как указано выше. Затем в лунки вносят рабочий раствор конъюгата, инкубируют, промывают и вносят по 100 мкл свежеприготовленного субстрата 0-фенилендиамина в концентрации 1мг/мл. Количество ферритина в исследуемых сыворотках определяют по калибровочной кривой построенной для стандартных растворов этого белка (А.А.Бутланов и др., 1988).

4.5. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ КОСТНОМОЗГОВОЙ ФОНД ЖЕЛЕЗА. МЕТОДЫ ЕГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Функциональный костномозговой фонд железа в организме это то железо, которое аккумулировано в развивающихся клетках костного мозга, которое поступает сюда из плазменного лабильного фонда и мобилизуется из запасного депонированного

фонда железа при необходимости, например, при интенсификации гемопоэза, эритропоэза, обусловленной кровопотерей или другими причинами. Надежным критерием состояния функционального костномозгового фонда железа и, следовательно, состояния эритропоэза является показатель концентрации свободных циркулирующих в кровотоке трансферриновых рецепторов. Недостаточность железа в его функциональном костномозговом фонде вследствие нарушения нормального его снабжения трансферрином из плазменного фонда обусловит эффект неэффективного железodefицитного эритропоэза, т.е. разрушение нежизнеспособных предшественников эритроцитов, а также части поступивших в периферическую кровь эритроцитов. Вымывание током крови стромы разрушенных клеток костного мозга, а также протеолитическая деградация мембран разрушенных эритроцитов в периферической крови объясняет феномен присутствия свободных трансферриновых рецепторов в сыворотке крови, увеличивающееся количество которых в кровотоке является весьма чувствительным маркером железodefицитного эритропоэза, дефицита железа в функциональном костномозговом фонде железа, в частности, и дефицита железа в организме вообще.

Среднее содержание трансферриновых рецепторов в сыворотке крови здоровых взрослых людей составляет $4,86 \pm 0,39$ мг/л.

Концентрацию трансферриновых рецепторов в сыворотке крови определяют иммуноферментным методом на твердой фазе по принципу "сэндвич" с использованием пула аффинноочищенных поликлональных антител кролика против трансферринового рецептора человека. Для сенсibilизации поверхности лунок полистиролового планшета используют раствор поликлональных антител с концентрацией последних 20 мкг/мл в 0,02 М карбонат-бикарбонатном буфере рН 9,6. Раствор антител пипетируют по 100 мкл в лунки и инкубируют при +4⁰С в течение 12 часов. После инкубации раствор антител удаляют, лунки планшета промывают 3 раза по 200 мкл на лунку забуференным физиологическим раствором-0.01 М двузамещенного фосфорнокислого калия, 0.1 М хлорида натрия, рН – 7,2-7,4. Для построения калибровочной кривой готовят 6 стандартных растворов трансферриновых рецепторов из маточного раствора этих рецепторов с концентрацией 20 мг/л. Исследуемые сыворотки крови разбавляют в 10 раз забуференным физиологическим раствором с бычьим сывороточным альбумином. Последний готовится путем добавления в забуференный физиологический раствор бычьего сывороточного альбумина в концентрации

10мг/мл. По 100 мкл разбавленных в 10 раз сывороток вносят в лунки в трех повторах и стандартных образцов в двух повторах и инкубируют в течение 1 часа при 37⁰С. После инкубации лунки опорожняют и промывают их 5 раз забуференным физиологическим раствором. Приготавливают раствор фермент-меченных антител (конъюгата) с использованием забуференного физиологического раствора с бычьим сывороточным альбумином из расчета на 10 мл буфера 0.1 мл концентрированного раствора конъюгата и вносят по 100 мкл в лунку, инкубируют в течение 1 часа при 37⁰С. После инкубации лунки опорожняют и промывают 5 раз забуференным физиологическим раствором. Приготавливают раствор субстрата, исходя из расчета 4 мг 0-фенилендиамина и 40 мкл 3% перекиси водорода на 10 мл карбонат-бикарбонатного буфера рН 9,6. Вносят по 100 мкл в лунку раствора субстрата и инкубируют в течение 30 минут при перемешивании на шейкере при комнатной температуре. Реакцию останавливают добавлением 50 мкл 4 М серной кислоты. Оптическую плотность растворов в лунках измеряют на спектрофотометре при длине волны 492 нм, концентрацию трансферриновых рецепторов определяют по калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам рецепторов.

В таблице 14 приведены маркерные признаки характерные для разных стадий развития железодефицитного состояния.

Таким образом, определение концентрации железа в сыворотке крови, количественный анализ общего пула трансферрина в сыворотке крови с расчетом его насыщенности железом, определение концентрации ферритина в сыворотке крови, а также количественный анализ циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке, отражающих соответственно плазменный лабильный, запасный депонированный и функциональный костномозговой фонды железа в организме рассматриваются как важные скрининг подтверждающие тесты в системе дифференциального диагноза патологий обмена железа в организме, а сами эти тесты сегодня составляют основу современной лабораторной диагностики железодефицитных состояний.

Стадии железодефицитного состояния и его характерные признаки

Стадии	Показатели
Прелатентный дефицит железа	Пониженное содержание железа в костном мозге, манифестирующее увеличением концентрации трансферриновых рецепторов в кровотоке. Увеличенная абсорбция железа в кишечнике. Сдвиг изотрансферринового спектра влево.
Латентный дефицит железа	Снижающийся уровень железа в сыворотке крови. Увеличение железосвязывающей способности сыворотки и трансферрина в сыворотке крови. Смещение изотрансферринового спектра сыворотки крови влево, увеличение пула ненасыщенного железом - апотрансферрина. Снижение уровня ферритина в сыворотке крови. Повышение уровня циркулирующих сывороточных трансферриновых рецепторов. Тканевой железодефицит
Манифестный дефицит железа – железодефицитная анемия	Микроцитарная, гиповолемическая анемия. Увеличенный уровень свободного эритроцитарного протопорфирина. Выраженная гипосидеремия, гипер-трансферринемия, гипоферритинемия. Выраженное изменение изотрансферринового спектра – превалирование апотрансферрина. Патологическое увеличение концентрации трансферриновых рецепторов в крови. Клинические симптомы анемии.

Глава 5. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ

5.1. Частота встречаемости железодефицитных состояний у детей

Нами проведен ретроспективный анализ клинического материала за 1995-1999 гг. для уточнения удельного веса железодефицитных анемий (ЖДА) в структуре заболеваний системы крови, определения характера распределения их в зависимости от возраста, пола, места проживания и национальной принадлежности больных детей. Обследовано 2247 детей, больных различными гемопатиями, пролеченных в гематологическом отделении многопрофильной детской больницы Самаркандского вилоята. При этом установлено, что из вышеуказанного общего числа проанализированных детей у 542 пациентов верифицирована железодефицитная анемия, из них дети школьного возраста составляли –196 (36,1%). Мальчиков было–325 (60%), девочек–217 (40%). Среди этих больных ЖДА горожан – 146, сельчан – 396. По национальной принадлежности – коренного населения (узбеков, таджиков, иранцев) - 509 чел., русских – 6, метисов - 5 и по одному - татары, армяне, корейцы, 19 человек других национальностей.

Для выявления возможного значения в происхождении ЖДА отдельных факторов, связанных с возрастом родителей больных был изучен их возрастной состав, так, среди них в возрасте от 21 до 30 лет отцов было 118 (29%), матерей – 150 (37%); 31-40 лет – 158 (39%) и 133 (33%) соответственно.

За период с 2001 по 2002 год в 9 (№1, 7, 28, 33, 42, 43, 44, 49, 51) школах г.Самарканда, 2-х специализированных интернатах (для детей с пониженным зрением и юных футболистов), 4-х туманах (Ургутский, Джамбайский, Нурабадский, Самаркандский сельский) Самаркандского вилоята и 2-х школах Бухарского вилоята у 4017 детей, в возрасте от 7 до 17 лет, изучены показатели красной крови (число эритроцитов, уровень гемоглобина, цветовой показатель, гематокрит и ретикулоциты) (табл.15).

Из них у 2000 городских и сельских школьников заполнены специально разработанные анкеты на предмет выявления железодефицитных анемий.

Для определения частоты встречаемости микроэлементоза, связанного с дефицитом железа в группе риска – в популяции детей школьного возраста, проживающих в регионе Зарафшанской

долины нами разработан алгоритм выявления ЖДС и ЖДА путем проведения первичного и повторного скрининга.

Таблица 15

**Общие сведения об обследованных на ЖДА
по данным специальных анкет детей городских и сельских
школ Самаркандского и Бухарского вилоятов**

Школы, охваченные обследовани- ем	Общее число обсл-х	Из них ЖДА		Пол		Сезон, время
		абс.	%	Мал.	дев.	
г.Самарканд						
шк № 1	47	15	31,9	7	8	Зима 2001
шк № 7	442	94	21,2	44	50	Зима 2002
шк № 28	417	90	21,5	39	51	Зима 2001
шк № 33	293	71	24,1	27	44	Весна20 02
шк № 42	721	150	20,8	74	76	Осень 2001
шк № 43	177	45	24,6	22	23	Зима 2002
шк № 44	176	25	14,2	13	12	Весна 2002
шк № 49	319	47	14,7	22	25	Осень 2001
шк № 51	279	52	18,6	33	19	Зима 2001
Всего по 9 школам:	2871	589	20,5	281	308	
Ургутский шк № 13	120	36	30	15	21	Весна 2002
Нурабадский шк № 1	45	34	75,5	22	12	Осень 2001
Жамбай. Шк № 40	40	18	45	11	7	
Самарканд сельский и др. туманы:	94	40	42,5	19	21	Зима 2001
Всего по туманам:	299	128	42,8	67	61	
Специализи- рованные интернаты:	577	168	29,1	104	64	Осень 2001
Всего по Самарканд. вилояту:	3747	876	23,4	452	424	
Бухарском у вил:	270	144	60,5	1252	144	
Итого:	4017	2622			1370	

Для доврачебного определения дефицита железа каждому обследованному лицу заполнялась, разработанная нами карта-вопросник, которая включает 52 вопроса, касающихся наличия причин и характерных сидеропенических проявлений.

По первичному скринингу карты опроса заполнены в Ургутском, Джамбайском, Нурабадском туманах Самаркандского вилоята и 2-х интернатах г. Самарканда у 1960 учащихся 1-9 классов (7-17 лет). Результаты анкетирования школьников приведены в табл.16.

Из анамнестических данных стало известно, что из общего числа обследованных детей указывали- 13,3% на перенесенную ранее или имеющуюся в данный момент анемию, 15,7% - на кровотечения, 14% - на хронические заболевания органов пищеварения, 24,7% - на вирусный гепатит, 32,5% - на частые простуды и 16,2% - на глистные инвазии. У городских детей в анамнезе, по сравнению с сельскими школьниками, превалировали кровотечения (20,3%) и хронические заболевания органов пищеварения (25,2%). На вопрос о характере питания был получен ответ, что дети из села чаще употребляют молочные (84,2%) продукты, хлебопродукты (84,5%) и меньше мясных (76%) продуктов и овощей (76%).

Дети-горожане употребляют больше мясных (90,2%) продуктов и овощей (85,3%), а также они соблюдают режим питания 90,2% случаев, 23,5% из всех опрошенных в семье имели больных с анемией, этот показатель в городских семьях составил - 35,7%. Понятие об анемии у городских детей было больше, чем у сельских детей (69,9 и 43,8%, соответственно).

Таким образом, по анализу причин, приводящих, к анемии следует указать, что у обследованных школьников в анамнезе перенесенные заболевания имелись у каждого третьего и главным источником развития дефицита железа, особенно в условиях сельской местности, представляется алиментарный фактор.

При анкетировании общеанемические симптомы выявлены у детей от 16 до 47%, считавших себя здоровыми школьников и при этом большой разницы между сельскими и городскими детьми не было.

Сидеропенические признаки выявлялись от 4 до 28,3%, и среди них превалировали выпадение и ломкость волос, трещины в области пяток, а также сухость кожи. Изменение вкуса наблюдалось у 10,5% сельских и 8,94% городских обследованных детей, и оно выражалось наличием извращенного вкуса, характеризующегося поеданием глины (гильваты), мела, чайного

отхода, соли, бумаги, мыла и других, обычно несъедобных, веществ.

Таблица 16

Результаты анкетного опроса школьников на предмет наличия факторов риска и признаков анемии

Наименование основных вопросов	Число наблюдений (n)	В %	В.т.ч. городские	
			К-во	%
Анамнестические данные:				
- в детстве перенес анемию	206	13,3	34	13,8
- наличие кровотечений	242	15,7	50	20,3
- хрон. заболевания органов пищеварения	116	14	62	25,2
- вирусный гепатит	380	24,7	56	22,7
- частые простуды	500	32,5	82	33,3
- глистные инвазии	250	16,2	36	14,6
- частое употребл. мясных продуктов	1170	76	222	90,2
- частое употребл. молочных продуктов	1298	84,2	216	87,8
- частое употребл. хлебопродуктов	1300	84,5	232	94,3
- частое употребл. овощей	1168	76	210	85,3
- соблюдение режима питания и удовлетворение потребностей	1200	78	222	90,2
- разнообразное питание	640	41,6	146	59,3
- наличие анемии у членов семьи	262	23,5	88	35,7
- имеет общее понятие об анемии	674	43,8	172	69,9
Общеанемические признаки:				
- головная боль	664	41,8	116	47,1
- головокружение	508	33	100	40,6
- слабость	345	22,4	94	38,2
- ухудшение самочувствия в душном помещении	544	35,3	94	38,2
- понижение аппетита	510	33,1	66	26,8
- шум в ушах	440	28,6	60	24,3
- затемнение перед глазами	526	34,2	80	32,5
- сердцебиение и боли в обл. сердца	250	16,2	52	21,1
- бледность	312	20,2	76	30,8
Сидеропенические признаки:				
- ломкость и выпадение волос	436	28,3	52	21,1
- изменения ногтей	214	13,9	66	26,8
- трещины в обл. стоп	380	24,7	48	19,5
- сухость кожи	304	19,7	34	13,8
- нарушение вкуса (поедание глины, гильваты, мела и др.)	81	10,5	22	8,94
- нарушения обоняния	32	4,2	12	4,8
- кариес зубов	576	37,4	9	39,8
- прием раньше препаратов железа	82	10,6	36	14,6
- отставание в физическом развитии	67	8,7	24	9,7
- начало менструации у девочек (в годах)	13,7	14,4		
- продолжительность менструации (в днях)	3,9	4		

Таким образом, дети с отягощенным анамнезом, неполноценным характером питания и имевшие общеанемические и сидеропенические признаки, нами были отнесены в группу условно больных. Они подлежали целенаправленному обслед-

ованию (т.е. повторному скринингу) в последующем этапе мониторинга.

С целью определения частоты железодефицитной анемии среди школьниц, нами методом непреднамеренного отбора обследованы 270 девушек пубертатного возраста, проживающие в сельской местности Бухарского вилоята. Субъективные и объективные проявления анемии изучены методом анкетирования школьниц 10-11 классов. По результатам анкетирования и показателям красной крови среди школьниц анемический синдром выявлен в 144 (60,5%) случаях.

Повторный скрининг включал оценку основных количественных и качественных параметров периферической крови- гемоглобин, эритроциты, гематокритное число, средний объем эритроцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, а также изучение показателей феррокинетики - определение сывороточного железа, ферритина и трансферрина, коэффициента насыщения трансферрина железом, трансферриновых рецепторов.

Результаты исследования частоты ЖДА у детей школьного возраста от 7 до 15 лет по отдельным регионам Зарафшанской долины показали (табл.17), что среди (2871) обследованных школьников (школ №№ 1, 7, 28, 33, 42, 43, 44, 49, 51) г.Самарканда эта форма анемии выявлена у 589 детей (20,5%).

Таблица 17

Частота ЖДА в обследованных группах детской популяции г.Самарканда и Самаркандского вилоята

Объект исследования	Число обсл.	ЖДА		Мальчики		Девочки	
		Всего	в %	Всего	в %	Всего	в %
г.Самарканд	2871	589	20,5	281	47,7	308	52,3
Спец.интернат для детей с пониженным зрением	577	168	29,1	104	61,9	64	38,1
Спортивный спец. интернат	99	11	11,1	11	11,1	-	-
Ургутский	120	36	30	15	41,6	21	58,4
Нурабадский	45	34	75,5	22	66,6	12	36,4
Джамбайский	40	18	45	11	61,1	7	38,9
и прочие туманы вилоята	94	40	42,5	19	47,5	21	52,5
Итого по вилояту:	3846	896	23,3	463	51,6	433	48,3

При этом частоты распределения ЖДА по половому признаку были почти одинаковыми (48,3% и 51,6%, соответственно). Более высокий показатель заболеваемости (29,1%) был обнаружен среди

детей специализированного интерната с пониженным зрением, где анемия у мальчиков встречалась более часто, чем у девочек (61,9% и 38,1%, соответственно). Последнее, по-видимому, обусловлено более поздним появлением полового созревания у девочек, что явно прослеживалось отсутствием у них начала месячных.

Полученные нами результаты по частоте ЖДС у детей до 15 лет по отдельным регионам за 2000-2002 гг. позволили установить, что частота ЖДС среди школьников в регионе Зарафшанской долины составил 23,3%, что намного выше, чем в Российской Федерации, где частота ЖДС равнялась 8,5% (Т.И.Юдина, 1989).

При сравнении данных о частоте распространенности дефицита железа среди городского и сельского детского населения оказалось, что она у школьников, проживающих в сельской местности в два раза (42,8%) выше, чем у школьников-горожан (20,5%) с экстрополяцией на обследованную выборку детей. При сравнении частоты выявления дефицита железа среди обследованных из разных туманов Самаркандского вилоята выяснилось, что высокий уровень заболеваемости ЖДА наблюдался среди школьников Нурабадского и Джамбайского туманов (75,5%; 45%, соответственно). Высокий уровень анемии в этих районах, по-видимому, связан с неблагоприятными экологическими и социальными факторами среды проживания населения.

Среди школьниц пубертатного возраста Бухарского вилоята по результатам гематологических и феррокинетических показателей, частота встречаемости ЖДА была высокой, что составляет 59,7%, из них почти 2/3 составляет ЛДЖ (рис.2). Основными причинами этого являются, скорее всего, дефицит микроэлемента железа, наблюдающийся часто в период роста, а также кровопотери в связи с началом у девушек- подростков менструаций.

У здоровых девушек пубертатного периода средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (СКГЭ) равнялась в среднем $34,31 \pm 0,58$. При анемии 1 степени $31,55 \pm 0,84$, при 2 степени – $27,05 \pm 0,49$, при 3 степени – $23,8 \pm 2,66\%$.

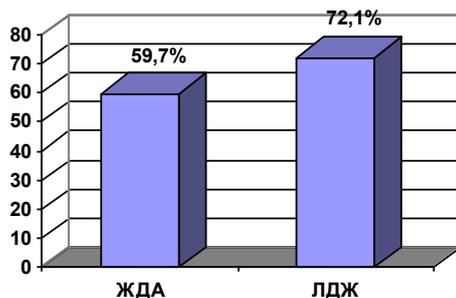


Рисунок 2. Частота встречаемости ЖДС среди детей Бухарского вилоята

Частота различных степеней тяжести ЖДА изучена у 144 школьников, из обследованных туманов и интернатов: 1 – спортивный интернат для детей футболистов; 2 - №59 - спец. интернат для детей с пониженным зрением; 3 - №1 школа Нурабадского тумана; 4 - №40 школа Джамбайского тумана; 5 - №13 школа Ургутского тумана Самаркандского вилоята (табл.18).

Таблица 18

Частота различных степеней тяжести ЖДА среди выборочно обследованных групп школьников

Группы	Число детей	К-во детей с нормальным уровнем гемоглобина	Число больных детей с различной степенью тяжести ЖДА (по гемоглобину в г/л)			
			120 и выше абс.(%)	119-91 абс.(%)	90-70 абс.(%)	< 70 абс.(%)
1	33	24 (72,7%)	9 (27,3%)	-	-	9 (27,3%)
2	12	7 (58,3%)	4 (33,3%)	1 (8,3%)	-	5 (41,6%)
3	35	7 (20%)	22 (62,8%)	6 (17,1%)	-	28 (79,9%)
4	33	13 (39,4%)	19 (57,6%)	1 (3%)	-	20 (60,6%)
5	31	14 (45,2%)	16 (51,6%)	1 (3,2%)	-	17 (54,8%)
Итого	144	65 (45,1%)	70 (48,6%)	9 (6,25%)	-	79 (54,9%)

Как видно из таблицы 18, среди обследованных школьников нормальный уровень гемоглобина (120 г/л и выше) выявлен у 45,1% детей, число детей с ЖДА легкой и среднетяжелой степенью составило 48,6% и 6,25%, соответственно.

Нормальный уровень гемоглобина отмечен у школьников первой группы из интерната для будущих футболистов и наименьший – в 3 и 4 группах (дети из Нурабадского и Джамбайского туманов). Легкая степень анемии (Hb от 91 до 119 г/л) обнаружена в 3 и 4 группах 62,8% и 57,6%, соответственно,

среднетяжелая форма (Hb 70-90 г/л) в 3 группе составила 17,1%, а в остальных группах этот показатель был равен от 3% до 8,3%. В первой группе случаи среднетяжелой и тяжелой степени анемии не зарегистрированы. Тяжелая форма анемии не обнаружена и в других группах. Однако, частота анемии с легкой и среднетяжелой степенью у детей в сельских туманах варьировала от 54,8% до 79,9%.

Таким образом, среди обследованных нами детей выявлена ЖДА с легким течением в 48,6% случаях и со среднетяжелым в 6,25%, что намного превышает, установленную частоту анемии среди детей в Российской Федерации (Т.И.Юдина и др., 1991) и в некоторых других регионах Узбекистана (Д.Н.Сулейманова и др., 2000).

Как это было отмечено выше, по критериям ВОЗ на популяционном уровне распространенность анемии расценивается как низкая, умеренная или высокая. Согласно этим критериям, когда удельный вес анемии легкой степени достигает более 40%, то это рассматривается как высокий показатель распространенности анемии.

Следовательно, у детей школьного возраста Зарафшанской долины распространенность ЖДА легкой степени, составляющая на популяционном уровне 54,9%, соответствует высокой степени.

У вышеотмеченных 144 комплексно обследованных нами детей, при изучении их показателей гемограммы и феррокинетики в зависимости от возраста и пола, получены нижеследующие данные (табл. 19).

Таблица 19

Показатели гемограммы и феррокинетики у комплексно обследованных детей школьного возраста (M±m)

Возраст и пол	Показатели							
	К-во детей (%)	Tf, г/л	Hb, г/л	Эр. $\times 10^{12}/л$	Fe, мкмоль/л	Ferr, нг/мл	КНТ, %	Тр.рец мг/л
Дети 7-11 л	54 (37,5)	4,10±0,25	124,0±2,38	3,69±0,08	11,29±1,43	15,38+1,72	12,6±2,01	11,19±1,05
12-15 л	90	3,95±1,17	134,6±1,75	3,48±0,09	11,87±2,0	16,23+1,62	13,06±1,21	11,03±1,32
Мальчик и	88 (61,1)	3,80±0,11	135,4±1,57	3,65±0,12	13,06±1,84	15,60+1,69	15,83±1,93	10,8±1,03
Девочки	56 (38,9)	4,01±0,19	123,2±3,02	3,40±0,11	13,7±1,29	14,70+2,10	11,6±1,37	11,36±1,56
Всего:	144 (100)	4,01±0,09	129,3±1,37	3,57±1,24	13,07±1,49	15,67+1,18	13,3±1,42	11,05±0,95
Норма	60 (41,6)	3,67±0,12	134±2,36	3,76±0,09	16,48±1,57	21,14+1,24	16,6±1,6	7,71±0,9

Из таблицы 19 следует, что из 144 обследованных школьников (из них дети от 7 до 11 лет - 54; от 12 до 15 лет - 90) с нормальными показателями гемограммы и феррокинетики составили 60 (41,6%) детей. В эту группу вошли дети с показателями не имеющими большого отклонения по всем параметрам мониторинга. Так, были нормальные показатели трансферрина в сыворотке крови (Tf) - $3,67 \pm 0,12$ г/л, сывороточного железа (Fe) - $16,48 \pm 1,57$ мкмоль/л, ферритина сыворотки крови (Ferr) - $21,14 \pm 1,24$ нг/мл, КНТ - 16,6%, трансферриновых рецепторов - $7,71 \pm 0,9$ мг/л; концентрации гемоглобина (Hb) - $116,2 \pm 2,73$ г/л и числа эритроцитов - $3,76 \pm 0,09 \times 10^{12}/л$. При сравнении вышеуказанных показателей обмена железа детей младше- и старше (7-11 и 12-15 лет) школьного возрастов большой разницы между ними не было. При аналогичном сравнении данных среди лиц разных полов, более выраженные сидеропенические данные были у девочек: ферритин - $14,70 \pm 2,1$ нг/мл; КНТ - 11,6 %; уровень гемоглобина - $123,2 \pm 3,02$ г/л и число эритроцитов - $3,40 \pm 0,11 \times 10^{12}/л$, с одновременным повышением показателей трансферриновых рецепторов до $11,36 \pm 1,56$ мг/л, что указывает на наличие истощения запасов железа в организме.

При анализе показателей феррокинетики у 144 обследованных детей ЖДС среди них выявлен прелатентный дефицит железа (ПДЖ) у 32(22,2%), латентный дефицит железа (ЛДЖ) - у 35(24,3%) и манифестный дефицит железа или железодефицитная анемия (ЖДА) у 17 (11,8%) (таблица 20).

Таблица 20

**Показатели гемограммы и феррокинетики при ЖДС
у детей школьного возраста($M \pm m$)**

Стадии ЖДС	Показатели							
	К-во детей (%)	Hb, г/л	Эр. $\times 10^{12}/л$	Tf, г/л	Fe, мкмоль/л	Ferr, нг/мл	КНТ, %	Тр.реп мг/л
Норма	60 (41,6)	$134 \pm 2,36$	$3,76 \pm 0,09$	$3,67 \pm 0,12$	$16,48 \pm 1,57$	$21,14 \pm 1,24$	$16,6 \pm 1,6$	$7,71 \pm 0,9$
ПДЖ	32 (22,2)	$121,1 \pm 2,45$	$3,65 \pm 0,17$	$3,78 \pm 0,43$	$10,96 \pm 0,47$	$16,17 \pm 1,81$	$11,27 \pm 0,52$	$11,7 \pm 0,85$
ЛДЖ	35 (24,3)	$119,4 \pm 2,63$	$3,58 \pm 0,12$	$4,13 \pm 0,07$	$8,91 \pm 0,83$	$11,24 \pm 1,04$	$12,03 \pm 1,77$	$13,57 \pm 1,08$
ЖДА	17 (11,8)	$107,5 \pm 3,52$	$3,50 \pm 0,1$	$4,42 \pm 0,16$	$5,62 \pm 1,27$	$6,67 \pm 0,87$	$4,57 \pm 0,92$	$14,21 \pm 0,24$

Здесь уместно отметить, что установленные нами данные ЖДС намного выше, чем обнаруженные Т.И.Юдиной с соавт. (1991) в Российской Федерации среди школьников 7,6 % - ЛДЖ и

0,88% - ЖДА. По-видимому, более высокий процент выявляемости ЖДС среди обследованных нами детей можно связать не только с улучшением диагностики, но в определенной степени алиментарной неполноценностью и с ухудшением экологической среды проживания обследованных.

Как видно из данных таблицы 20, показатели феррокинетики у детей с ПДЖ характеризуются достоверным увеличением содержания трансферриновых рецепторов ($11,7 \pm 0,85$, $P < 0,01$) по сравнению со здоровыми детьми.

Таким образом, у детей возраста от 7 до 15 лет из г.Самарканда ЖДА составляет 20,5%, частота которой у детей разного пола существенно не отличается. Среди детей специализированного интерната с пониженным зрением, ЖДА наблюдалась в 29% случаев, у мальчиков она встречалась более часто. Частота ЖДА у школьников, проживающих в сельской местности, в два раза превышала, таковую у городских учащихся. Различий в показателях обмена железа у детей младшего и старшего школьного возрастов нет, однако у девочек сидеропенические признаки оказались более выраженными, что указывает на наличие более выраженного истощения запасов железа в их организме. В целом, у детей школьного возраста, проживающих в Зарафшанской долине частота ЖДС составляет - прелатентный дефицит железа – 22,2%, латентный дефицит железа – 24,3% и железodefицитная анемия – 11,8%.

Изложенные выше результаты проведенных нами исследований позволяют отнести обследованный контингент детей к группе риска по железodefицитным состояниям.

С целью изучения частоты встречаемости железodefицитного микроэлементоза по анализам биоэлементов в волосах, нами методом нейтронно-активационного анализа обследованы 244 практически здоровых детей (из их общей популяции) возраста от 7 до 14 лет, проживающих в разных регионах Самаркандского вилоята.

Данные, полученные в ходе наших исследований, показали, что отклонения в элементном составе волос достаточно высокие. Как видно из представленных в таблице 21 данных, наибольший процент выявляемости имел гипомикроэлементоз железа среди детей старшего возраста Самаркандского вилоята. При этом, условно допустимого уровня (УДУ) встречаемость дефицита железа составила 25%, а ниже критического уровня (КУ) - 18%. Среди детей проживающих в сельской местности УДУ - 12%, КУ - 46%.

Частота встречаемости гипомикроэлементоза железа среди детей старшего возраста Самаркандского вилоята по анализам волос

Показатели	Число обследованных	Кол-во МЭ в волосах (мкг/г)	В %	В т.ч. дети из села, в%
Средний уровень	244	81,5+8,5	-	-
УДУ	58	30-60	25	12
КУ	44	< 30	18	46

Примечание: УДУ – условно допустимый уровень; КУ - критический уровень

Таким образом, выявленный дефицит железа в целом среди обследованных школьников старшего возраста составил 43%, а отдельно среди детей, из сельской местности - 58%.

5.2.. Основные причины дефицита железа у детей

В общем виде дефицит железа развивается при нарушении баланса между поступлением и потерями железа из организма. Его гомеостаз в организме поддерживается главным образом за счет механизма абсорбции в желудочно-кишечном тракте, так как выделение железа лимитировано. Многочисленными исследованиями показано компенсаторное повышение абсорбции меченого железа при обеднении им организма, поэтому уместно говорить только о неадекватной потребности организма в усвоении железа в данном случае.

Общее содержание железа в пище и его усвоение, зависящее преимущественно от соотношения продуктов животного и растительного происхождения, веществ, усиливающих или тормозящих абсорбцию, определяет его поступление в организм. Потребности в железе определяются его эндогенными затратами в связи с беременностью, ростом, и расходом железа с кровопотерями различного происхождения, а также с отшелушивающимися клетками кожи и десквамацией кишечного эпителия.

Итак, основными причинами дефицита железа могут быть:

- разнообразные кровопотери;
- недостаточное поступление и усвоение железа из пищи (алиментарный дефицит);
- повышенные его затраты при интенсивном росте ребенка и подростка, беременности и занятиями физической культурой;

- нарушение всасывания железа в двенадцатиперстной кишке;
- потери железа.

Нередко сочетание перечисленных факторов приводит к развитию железодефицитного состояния. Определенную, но не основную роль в происхождении обеднения организма железом могут играть нарушения пищеварения в связи с хроническими заболеваниями желудка и кишечника. Некоторые инфекционно-воспалительные заболевания могут привести к перераспределению железа в организме и тем самым вызвать сидеропению. Однако истинного дефицита железа в этих случаях не наблюдается. То же самое можно сказать об опухолях различных органов и систем.

Значимость каждой из перечисленной причины дефицита железа меняется в зависимости от возрастного периода. Как правило, у каждого ребенка имеется не одна, а несколько причин, приводящих к развитию дефицита железа.

Роль питания. Общее количество железа у взрослого мужчины составляет около 4,5 г, у женщины около 3-4 г. Основная масса (около 75%) железа, составляющая 2,25-3 г, сосредоточена в гемоглобине.

Вне гемоглобина в эритроцитах содержится ничтожное, не учитываемое количество железа, входящее в состав клеточных энзимов (цитохромы, каталаза, оксидаза). Кроме того, при некоторых состояниях, в частности, после спленэктомии, в некоторых эритроцитах, так называемых сидероцитах, обнаруживаются гранулы трехвалентного железа (Fe (III)), дающего при окраске по Перльсу положительную реакцию на берлинскую лазурь, что указывает на близость к гемосидерину.

При нормальном содержании гемоглобина, составляемом 15 г%, в 100 мл крови содержится 53,4 мг железа. Вся масса крови содержит около 3 г железа. Остальную часть железа составляет железо миоглобина (мышечного гемоглобина) от 300 до 600 мг и железо дыхательных ферментов - всего около 1 г. Железо, депонированное в органах, главным образом в печени, составляет около 0,5 г.

Суточная потребность взрослого человека в железе определяется масштабами физиологических процессов кроветворения и кроверазрушения.

Распространенность дефицита железа свидетельствует о том, что количества железа, абсорбированного из пищи, часто недостаточно для покрытия потребности в нем практически здорового населения. Однако довольно трудно установить истинную роль диет в различных районах земного шара в происхождении этой патологии.

Железодефицитные состояния могут развиваться при длительном употреблении продуктов питания с недостаточным общим содержанием железа, несмотря на нормальную калорийность, с достаточным или высоким его содержанием, но преобладанием продуктов растительного происхождения, содержащих тормозящие усвоение железа вещества. Длительное вынужденное применение однообразного по составу питания при некоторых внутренних заболеваниях или соблюдение больничных диет в ряде случаев может способствовать обеднению организма железом. Для профилактики дефицита железа необходимо знать микроэлементный состав пищевых продуктов по железу (табл. 22).

Таблица 22

Содержание железа в пищевых продуктах

Продукты	Содержание железа (в мг на 100 г.)	Продукты	Содержание железа (в мг на 100 г.)
Хлеб ржаной пшеничный	2,0-2,6 0,9-2,8	Картофель	0,9
Крупа гречневая овсяная	8,0 3,9	Творог	0,4
Рис	1,8	Соль поваренная	10,0
Горох	9,4	Шоколад	2,7
Фасоль	12,4	Лимоны	0,6
Мясо(говядина)	2,6-2,8	Апельсины	0,3
Печень (говяжья)	9,8	Яблоки	2,2
Язык(говяжий)	5,0	Земляника	1,2
Судак	0,4	Редис	1,0
Молоко коровье	0,1	Помидоры	0,5-1,4
Масло сливочное	0,2	Морковь	1,2-1,4

В последнее время для оценки усвоения железа из комплексной пищи используется новый метод - внешняя радиоактивная метка железом. Абсорбция его биологически меченых растительных продуктов не отличалась от усвоения при добавлении меченого железа в процессе приготовления пищи из этих продуктов.

Получены доказательства, что даже при высоком содержании железа в пищевых рационах, превышающем официальные рекомендации для соответствующих групп населения, абсорбция его может быть незначительной и не удовлетворять потребности организма.

У жителей Северной Америки дефицит железа в организме - одно из наиболее распространенных последствий неправильного

питания. Особенно характерен он для детей, девочек подростков и женщин детородного возраста. Железо может всасываться только в виде ионов Fe; его всасывание и выведение протекают очень медленно и зависят от многих сложных факторов. Усваивается лишь незначительная часть присутствующего в пищевых продуктах железа. Более того, способность железа усваиваться сильно варьирует для разных пищевых продуктов. Лучше всего железо усваивается из мяса, значительно хуже из зерновых злаков. Молоко содержит очень мало железа.

Железо необходимо для синтеза железопорфириновых белков гемоглобина, миоглобина, цитохромов и цитохромоксидазы. В крови железо переносится в форме комплекса с плазменным белком трансферрином, а в тканях оно накапливается в виде ферритина белкового комплекса, содержащего гидроксид и фосфат железа.

Ферритин в больших количествах содержится в печени, селезенке и костном мозгу. Железо не выводится из организма с мочой, оно выделяется с желчью и калом, а также при кровотечениях. Из-за удвоенных или утроенных потерь, железа во время менструаций женщинам необходимы большие количества железа, чем мужчинам. В хлеб и другие злаковые продукты специально добавляют определенное количество железа, однако это далеко не всегда является одним из элементов профилактики недостаточности железа. Недостаток железа приводит к железодефицитной анемии, при которой число эритроцитов в крови остается нормальным, а содержание гемоглобина в них уменьшается.

Глава 6. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

6.1. Клинико-гематологическая характеристика железодефицита у детей школьного возраста

Железодефицитные состояния (прелатентный, латентный дефициты железа и железодефицитная анемия) есть одна из частых форм микроэлементозов у человека. По данным ВОЗ железодефицит выявляется примерно у каждого четвертого жителя планеты. В Центральноазиатском регионе вообще и в Узбекистане, в частности он носит характер краевой патологии, имея значительное распространение среди всех групп населения – детей, подростков, юношей, женщин фертильного возраста, беременных и кормящих матерей, а также лиц пожилого возраста.

Существующие в литературе сведения (М.Г.Ганиева, 1991; С.М.Бахрамов и др., 1995; А.Н.Окороков, 2001) по диагностике, частоте встречаемости, лечению и профилактике железодефицитных состояний у детей, особенно старшего возраста, носят разрозненный характер и явно недостаточны для ситуационного анализа в борьбе с дефицитом железа. Такой пробел существует как в целом по Узбекистану, так и по Зарафшанской долине, в частности. Развитие исследований в этом направлении бесспорно должно способствовать углублению представлений о частоте дефицита железа у детей, расшифровке условий, способствующих формированию отрицательного баланса железа в организме ребенка.

С целью изучения ранней диагностики и распространенности дефицита железа среди детей школьного возраста в характерной биогеохимической зоне Зарафшанской долины по составленному нами алгоритму проводилось анкетирование школьников в разных туманах Самаркандского и Бухарского вилоятов.

При проведении первичного скрининга по результатам анкетирования 1960 школьников (см. главу 4) с 1 по 9 классов (7-17 лет) общеанемические симптомы выявлены от 16 до 47% (в среднем - 29%) обследованных школьников, при этом большой разницы между сельскими и городскими жителями не было. Сидеропенические признаки выявлялись от 4 до 28% (в среднем 16%), детей, обследованных в разных местах, чаще всего это были секущесть, выпадение и ломкость волос, трещины в области пяток

и сухость кожи. Изменение вкуса наблюдалось в 10% случаев и оно выражалось стремлением к поеданию глины (гильваты), мела, чайного отхода, соли, бумаги, мыла и др. Нарушение обоняния встречалось в 5% наблюдений и оно проявлялось в виде пристрастия к запахам красок, бензина, сигареты и др.

Таким образом, дети с отягощенным анамнезом, нарушением питания и наличием общеанемических и сидеропенических признаков были отнесены в группу - условно больных. Они подлежали повторному скринингу на последующем этапе мониторинга.

При выполнении данной работы нами был проведен анализ клинического материала, касающегося пациентов с ЖДА, пролеченных в гематологическом отделении Самаркандского областного многопрофильного детского медицинского центра (ОМДМЦ) за период с 1995 по 1999 год, среди обследованных детей с различной патологией системы крови. Из общего числа (2247) больных с заболеваниями системы крови, пролеченных в гематологическом отделении ОМДМЦ (г. Самарканд) за вышеуказанный период пациенты с анемиями составили 965(42,85%) случаев, из них с ЖДА были – 542 (56,2%), гемолитической анемией – 366 (37,9%) и апластической анемией – 57 (5,9%). И так, наибольшую часть (56,2%) анемий представляла их железодефицитная форма. В группе больных ЖДА из 542 у 119(22%) лиц имелась хроническая постгеморрагическая анемия (ХПГА), у 17(3%) - анемии новорожденных и недоношенных (АНН). Сравнение частоты встречаемости различных форм анемии по годам показало наличие некоторого роста частоты ХПГА (табл.23).

Таблица 23

Число пролеченных больных с хронической постгеморрагической анемией по годам

Годы	ХПГА	
	абс.	Показатель, %
1995	11	1,09
1996	10	0,98
1997	35	3,39
1998	39	3,81
1999	24	2,34
Всего:	119	M=2,32

Как видно из таблицы 23, хроническая постгеморрагическая анемия имеет тенденцию к росту за последние три года. Максимальные показатели заболеваемости по ХПГА

зарегистрированы в 1997-98гг. (3,39; 3,81, соответственно). Рост постгеморрагических анемий объясняется, по-видимому, некоторым учащением случаев (13%) поступления в стационар больных с хроническим алиментарным токсикозом (*Trihodesma toxicosae*), у которых хроническая постгеморрагическая анемия развивалась на почве носовых и желудочно-кишечных кровопотерь. ХПГА сопутствовала также болезням Виллебранда (3,6%), Гланцмана (1,9%), язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (11%), хирургическим заболеваниям кишечника (1,3%) и некоторым другим геморрагическим состояниям – 4%.

При распределении больных ЖДА по возрасту оказалось, что среди них было детей грудного возраста 67 (12,4%) случаев, ясельного - 188 (34,7%), дошкольного – 91(16,8%) и школьного - 196 (37%) (рис.3).

Следовательно, в условиях г. Самарканда и Самаркандского вилоята удельный вес ЖДА среди детей ясельной и школьной групп был намного выше, по сравнению с таковым показателем детей грудного и дошкольного возрастов.



Рисунок 3. Распределение больных ЖДА по возрасту

Распределение больных ЖДА по полу характеризовалось так – мальчики составляли 60%, девочки - 40%, причем у девочек прослеживалась в динамике тенденция к росту заболеваемости анемией. И еще наиболее высокий уровень (75%) заболевания анемией констатирован среди детей, проживающих в сельской местности (рис.4).

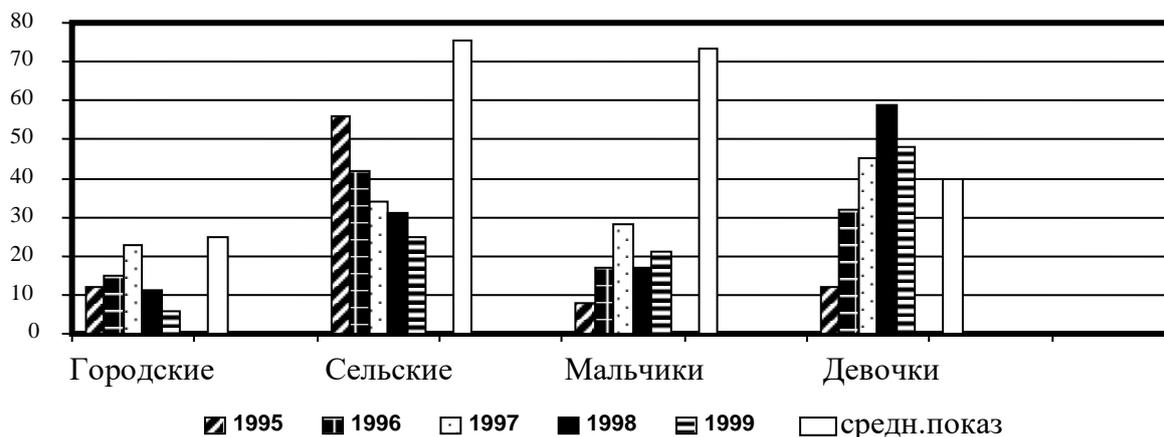


Рисунок 4. Динамика распределения ЖДА у детей в зависимости от пола и места проживания

И так, проведенные исследования показали, что среди 2871 обследованных детей школьного возраста г.Самарканда ЖДА выявлена в 589 (20,5%) случаях. Разница в частоте встречаемости ЖДА у девочек (52%) и мальчиков (48%) была незначительной. ЖДА среди детей специализированного интерната с пониженным зрением встречалась намного выше - 29%. По Самаркандскому вилояту частота ЖДА у детей школьного возраста составляла 23,3%. Для сравнения можно указать, что этот показатель в Ферганской долине, по данным М. Г. Ганиевой (1991), равна 38,1%. ЖДА среди детей, проживающих в сельской местности, по нашим данным встречается 2 раза чаще, чем у детей, проживающих в городе (47,7% и 20,5%, соответственно). Основными причинами этого являются, по-видимому, недостаточное поступление железа с пищей в организм детей, проживающих в сельской местности. В условиях села Зарафшанской долины – этому способствует, по – видимому, и, недостаточная охваченность детей качественным медицинским обслуживанием.

При анализе частоты встречаемости ЖДА в зависимости от АВО и резус – принадлежности крови больных было выявлено, что эта болезнь констатировалась преимущественно у лиц с А и В группами крови (31,8% и 31,4%, соответственно), а связь её с резус-принадлежностью не зафиксирована.

При изучении данных о сопутствующих заболеваниях у детей с ЖДА установлено, что у них с наибольшей частотой встречаются различные заболевания органов дыхания (62,5%), хронические диффузные поражения печени (22%), острые и хронические болезни органов системы пищеварения (13,5%). По-видимому, различные соматические заболевания, нарушая адаптационные механизмы организма, в частности, со стороны гемопоэза (эритропоэза), феррокинетики и метаболизма других

микроэлементов, приводят к развитию анемического синдрома. Далее, хроническая гипоксия и ферментативные нарушения в тканях приводят к замедлению роста и гармонического развития ребенка. У таких детей в анамнезе часто указывались на интеркуррентные заболевания, формирование очагов хронической инфекции, отягощение состояния другими патологическими процессами.

При ЖДА выраженность клинических признаков в зависимости от тяжести заболевания характеризовалась так – среднетяжелая и тяжелая степени анемии проявлялись наличием у больных бледности кожных покровов и видимых слизистых, слабости, головокружений, сердцебиения и одышки при физической нагрузке, снижения аппетита; из сидеропенических симптомов слабость и извращение вкуса были свойственны для детей старшего возраста.

Из вышеуказанного следует, что врачи при обследовании больных с анемией обращают внимание на наличие общеанемических признаков, однако, сидеропенические симптомы остаются вне поля зрения врачей клиницистов.

При объективном осмотре больных ЖДА, характерные изменения со стороны кожи и слизистых обнаруживались у 69,5% детей при среднетяжелой форме болезни, у 100% - при тяжелой форме (табл. 24).

Нарушения функции органов кровообращения выявлены у 16,2% больных ЖДА, органов дыхания у 4%, органов пищеварения у 47,7%, нервной системы - у 3%, эндокринной системы - у 0,2%.

Таким образом, среди госпитализированных 542 больных детей, страдающих анемией - у 97% выявлена ЖДА. Уровень заболеваемости ЖДА довольно высок у детей ясельной и школьной групп (34,7 и 37% соответственно). В регионе Зарафшанской долины высокий уровень заболеваемости ЖДА выявлен у детей, проживающих в сельской местности (75%). ЖДА развивалась чаще у лиц, имеющих сопутствующие заболевания органов дыхания, печени и желудочно-кишечного тракта.

Максимальный показатель стационарной заболеваемости 1997-1998гг. по ЖДА составил 8,5-8,8 на 1000 детей, в т.ч. хронической постгеморрагической анемии – 3,4-3,8/1000. Мальчики болеют чаще (60%), чем девочки (40%); Анемии чаще встречаются у лиц с группой крови А и В (31,8% и 31,4%, соответственно).

Основные субъективные и объективные клинические признаки ЖДА у детей

№	Признаки ЖДА (n=542)	Степень тяжести (в %)	
		среднетяжелая (n=355)	тяжелая (n=187)
1.	Бледность кожи и видимых слизистых	64,1	100
2.	Пастозность лица, тканей	-	2
3.	Слабость	35,6	92,9
4.	Кровопотеря	-	21
5.	Извращения вкуса	2,8	23,5
6.	Утомляемость	4,5	72,2
7.	Лихорадка	-	13,8
8.	Головокружения	0,5	10,8
9.	Подавленность настроения	-	12,5
10.	Сердцебиение	20,4	71
11.	Одышка	3,5	68
12.	Жидкий стул	1,5	9
13.	Энурез	-	68

В возникновении ЖДА немаловажное значение имеет возраст родителей, имеющих многодетную семью. Так, от 21 до 30 лет был возраст отцов больных детей у 118 (29,1%), матерей – у 150 (37,0%), 31-40 лет – соответственно у 158 (39,0%) и у 133 (32,8%).

Следовательно, подтверждена зависимость заболеваемости анемией у детей не только от репродуктивного возраста родителей, но и порядковым номером их детей. Так, с увеличением порядкового номера рождения ребенка у матери увеличивается и доля детей, имеющих анемию.

При изучении частоты ЖДС и показателей феррокинетики у школьников установлено, что из 144 (из них дети от 7 до 11 лет – 54, от 12 до 15 лет – 90) у 24,3% имеется - латентный дефицит железа, и ЖДА, или манифестный дефицит железа – 11,8% (рис.5).

Полученные нами результаты частоты встречаемости ЖДС по показателям феррокинетики несколько отличаются от таковых данных Т.И.Юдиной (1991). Так, по её данным среди школьников России ЖДА составил 0,88%, латентный дефицит железа – 7,6%.

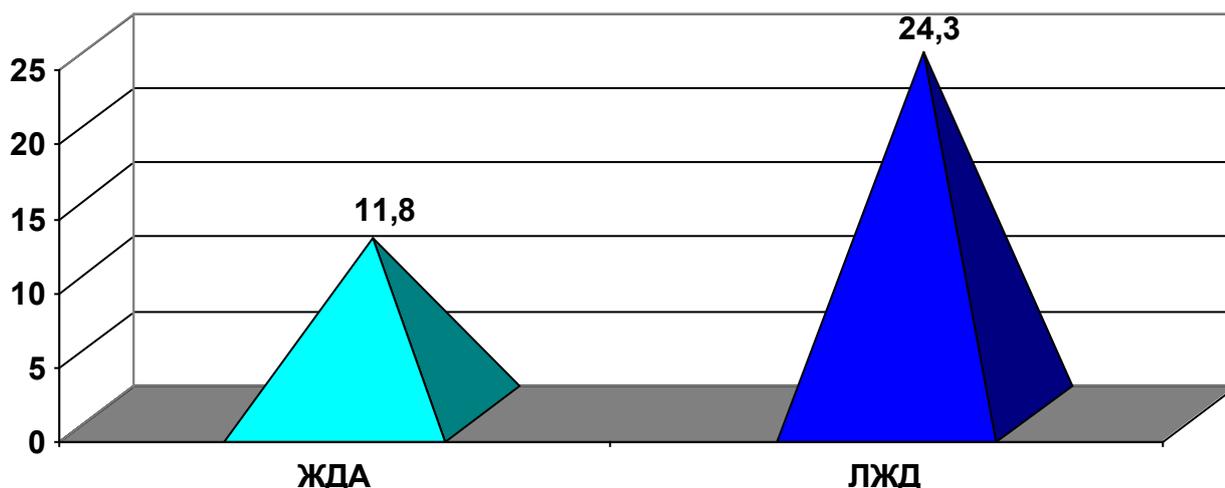


Рис 5. Частота встречаемости ЖДС по показателям феррокинетики

У обследованных нами школьников нормальные показатели гемограммы и феррокинетики составили 60 (41,6%). В эту группу вошли дети с показателями, не имеющими большого отклонения по всем параметрам мониторинга. Так, нормальным соответствовали показатели трансферрина в сыворотке крови (Тf) $3,67 \pm 0,12$ г/л; сывороточного железа (Fe) – $16,48 \pm 1,57$ ммоль/л; ферритина (Fer) в сыворотке крови – $21,14 \pm 1,24$ нг/мл; КНТ – $16,6 \pm 1,6\%$; трансферриновых рецепторов – $7,71 \pm 0,9$ мг/л; концентрации гемоглобина (Hb) – $131,61 \pm 2,6$ г/л и количества эритроцитов – $3,76 \pm 0,09 \times 10^{12}$ /л. При сравнении вышеуказанных показателей обмена железа между полами и младше - и старше (7-11 и 12-15 лет) школьного возрастов детей большой разницы не выявлено.

С целью определения частоты ЖДА среди школьниц пубертатного периода нами методом непреднамеренного отбора обследовано 238 девочек, проживающих в сельской местности Бухарского вилоята. При этом у них исследованы – уровень гемоглобина, количество эритроцитов, показатель гематокрита, число ретикулоцитов, среднее содержание гемоглобина в одном эритроците (ССГЭ), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (СКГЭ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и коэффициент насыщения трансферрина железом (КНТ).

Сидеропению оценивали исходя из уровня железа в сыворотке крови меньше $10,6$ мкмоль/л. Отношение железа сыворотки крови к ОЖСС, выраженное в процентах, отражающее процент насыщения трансферрина железом у здоровых школьниц,

составило $22,53 \pm 0,83\%$, варьируя в пределах от 17 до 26%, в среднем $21,74 \pm 1,46$ (данный показатель был у детей с анемией легкой степени; при средне тяжелой степени анемии он был равен $16,27 \pm 0,81\%$, а при тяжелой степени анемии – $10,76 \pm 0,91\%$). При изучении ретикулоцитарной формулы у здоровых школьниц, молодые ретикулоциты (2 и 3 степени зрелости) совершенно отсутствовали, тогда, как у школьниц с анемией они обнаруживались у всех, особенно в значительном количестве (3 степени зрелости) у больных с легкой и средне тяжелой степени анемии. Это указывает на сохранение эритропоэтической регенераторной способности организма девушек, что следует иметь в виду при проведении лечебно-оздоровительных мероприятий среди школьниц пубертатного периода.

Нами изучена клиническая семиотика латентного дефицита железа и манифестного дефицита железа (железодефицитной анемии) у школьниц пубертатного периода. Особенностью пубертатного периода у девочек является быстрый рост и развитие организма, что обуславливает повышенные потребности в железе для нужд кроветворной системы.

Если сам факт существования ЛДЖ не вызывает сомнения, то клиническая его значимость оценивается по-разному. По данным В.В.Насолодина и соавт. (1996), ЛДЖ свойственны лишь так называемые сидеропенические симптомы, то есть изменения эпителиального покрова кожи, ее придатков и слизистых оболочек. Большинство исследователей (С.М.Бахрамов и соавт., 1999) полагают, что клиника ЛДЖ близка к клинике ЖДА и является ее обозначенным вариантом. Нами изучены субъективные и объективные проявления анемии методом анкетирования у сельских школьниц Бухарского вилоята, при этом показатели школьниц с ЛДЖ сравнивали с соответствующими показателями практически здоровых школьниц. Всего ЛДЖ выявлен у 162 (52,9%) девочек. Обратили внимание на клиническую семиотику ЛДЖ, сравнивая её, с таковыми данными практически здоровых школьниц. Выявленный у лиц ЛДЖ, умеренно выраженные симптомы заболевания, особенно это касалось семиотики нарушений нервно-психической сферы. Последние указывали на наличие психической астенизации, которая характеризовалась появлением утомляемости, сонливости, либо раздражительности, головных болей, снижением успеваемости ребенка. Сравнительная частота этих симптомов приведена в таблице 25.

Таблица 25.

**Сравнительная оценка частоты симптомов
нервно-психической сферы при ЛДЖ**

Симптомы	Контингент			
	Здоровые (n=94)		ЛДЖ (n=162)	
	абс.	%	Абс.	%
Повышенная слабость и утомляемость	20	21,3	47	29,0
Раздражительность, сонливость	15	16,0	73	45,1
Головные боли	20	1,3	39	24,1
Снижение успеваемости	8	8,5	68	41,9

У школьниц с ЛДЖ, раздражительность ребенка встречалась в 2,8 раза чаще, чем у здоровых их сверстниц. Очень часто у них наблюдалось снижение успеваемости, одышка при физической нагрузке и снижение артериального кровяного давления по своей выраженности, после симптомов психической астении, занимали второе место. Сравнительная частота отдельных симптомов поражения сердечно-сосудистой системы при ЛДЖ приведена в таблице 26.

Таблица 26.

**Сравнительная частота семиотики поражения
сердечно-сосудистой системы при ЛДЖ**

Симптомы	Контингент			
	здоровые (n=94)		ЛДЖ (n=162)	
	абс.	%	абс.	%
Головокружение	26	28,1	53	32,7
Обмороки	10	10,6	39	24,1
Одышка при физической нагрузке	16	17,0	65	40,1
Снижение артериального кровяного давления	5	5,3	31	19,1

Как видно из таблицы 26 симптомы отклонений со стороны сердечно-сосудистой системы при ЛДЖ встречаются в 2-3 раза чаще, чем у здоровых школьниц. Наиболее часто (40,1%) школьницы жаловались на одышку при физической нагрузке, то есть на занятиях по физической культуре.

В следующую группу клинической семиотики ЛДЖ мы включили сидеропенические симптомы по Н.П. Шабалову (1999) в совокупности эпителиальный синдром – выпадения волос, дисфагия, снижение аппетита, извращения обоняния и вкуса. Выраженность этих симптомов представлена в таблице 27.

Сравнительная частота сидеропенических симптомов при ЛДЖ

Симптомы	Контингент			
	здоровые (n=94)		ЛДЖ (n=162)	
	абс.	%	абс.	%
Выпадение волос	16	17,0	31	19,1
Дисфагия	1	0,8	5	3,1
Извращение обоняния	-	-	2	1,2
Извращение вкуса	-	-	2	1,2
Снижение аппетита	9	9,2	21	12,9

Следовательно, анализ анкет-опросника здоровых и больных с ЛДЖ позволил выявить у них почти одинаковую частоту выпадения волос. Следует отметить, что в медицинской документации школьниц, таких сведений не было. При объективном осмотре этих девушек не выявлены грибковые заболевания кожи и головы (микроспория, трихофития и фавус), являющиеся одной из причин поражения волос.

Здесь уместно пояснить, что выпадение волос здоровых школьниц, по-видимому, связано, с одной стороны, с неприкрытием головы, нахождением их значительное время на солнце, приводящее их обычно к пересушиванию волос, повышению их ломкости и выпадению, с другой, особенностью нервно-эндокринной системы и обмена веществ девушек в пубертатном периоде.

Из 6 школьниц обеих групп (2,3%) с жалобами на дисфагию, при более подробном опросе, этот симптом Рассолини-Бехтерева констатирован лишь у одной (0,61%) с ЛДЖ.

При объективном исследовании детей с ЛДЖ нами обращено внимание на наличие у них таких симптомов, как бледность кожи и слизистых оболочек, сухость кожи, ломкость ногтей, стоматит, сглаженность сосочков языка (табл.28). Следовательно, при нормальном уровне гемоглобина в крови у школьниц с ЛДЖ нередко наблюдается бледность кожи и слизистых оболочек. У них ломкость ногтей и койлонихии не наблюдались. Однако при объективном осмотре как у детей с ЛДЖ, так и у здоровых школьниц обнаружен ангулярный стоматит. Наличие последнего у здоровых связано с интеркуррентным состоянием, а у школьниц с ЛДЖ (14,5%), по-видимому, с дефицитом железа в тканях. Изменения в слизистой и сосочках языка были у каждой 4-ой школьницы с ЛДЖ. По нашим наблюдениям у $\frac{1}{4}$ обследованных

школьниц со скрытым дефицитом железа, выявляется симптом сглаженности сосочков языка, что отличается, от данных литературы (К.О.Омарова с соавт., 2001; И.И.Захарова с соавт., 2002), где этот показатель весьма низкий.

Таблица 28.

Сравнительная частота некоторых клинических симптомов у здоровых и с ЛДЖ школьниц

Симптомы	Контингент			
	здоровые (n=94)		ЛДЖ(n=162)	
	абс.	%	абс.	%
Бледность кожи и слизистых оболочек	-	-	23	14,2
Сухость кожи	14	14,7	39	24,1
Ломкость ногтей	1	1,1	7	4,3
Койлонихия	-	-	2	1,2
Ангулярный стоматит, глоссит	3	3,1	23	14,2
Сглаженность сосочков языка	-	-	39	24,1

Подытоживая результаты вышеизложенных клинических исследований, следует отметить, что клиника скрытого дефицита железа у школьниц пубертатного возраста не является строго очерченной и специфичной. Часть симптомов констатированных у детей с дефицитом железа, нередко обнаруживается при многих других заболеваниях, тем не менее, появление ряда из общеанемических и сидеропенических симптомов у внешне практически здоровых школьниц позволяет заподозрить у них наличие обеднения организма железом и проводить им исследование показателей обмена железа, что имеет уточняющее диагностическое значение.

Таким образом, у школьниц пубертатного возраста сельской местности Бухарского вилоята были выявлены ЛДЖ в 162 (52,9%) и манифестная форма ЖДА в 144 (47,1%) случаях. Клиническая семиотика при ЖДА имеет довольно значимые компоненты, которые позволяют правильно ориентироваться в диагностике дефицита железа у школьниц, путем изучения показателей красной крови и данных феррокинетики.

6.2. Особенности клинико-гематологических проявлений дефицита меди, ассоциированного с железодефицитными состояниями у детей

Для комплексной оценки медьдефицитного состояния, сочетающегося с дефицитом железа нами изучены у детей, больных ЖДА элементный состав волос и медьсодержащий гликопротеид – сывороточный церулоплазмин. Полученные при этом результаты, касающиеся обследования 33 больных с ЖДА нами сведены в таблицу (табл.29).

Таблица 29.

Показатели содержания меди в биосредах у детей с ЖДА (M±m)

Группы	Медь в волосах, мкг/г	Медь в сыв. крови, мкмоль/л	Гемоглобин крови, г/л	Церулоплазмин в сыв. крови, г/л
Здоровые	9,2±0,84 (n=171)	25,88±1,0 (n=25)	134±2,36 (n=99)	25,35±1,09 (n=26)
Больные ЖДА	6,84±0,67 (n=26)	30,3±1,1 (n=26)	74,4±1,38 (n=26)	21,5±0,98 (n=8)
	P<0,05	P<0,01	P<0,01	P<0,01

Из вышеприведенного следует, что содержание меди у больных с ЖДА только в волосах был ниже ($P<0,05$), чем у практически здоровых детей. Известно, что имеется тесная связь между обменом меди и железа. Дефицит меди препятствует образованию гема и всасыванию железа в кишечнике. Снижение содержания меди в волосах при ЖДА является интегральным показателем дефицита меди. Дефицит в организме больного с ЖДА меди в свою очередь приводит к нарушению процессов кроветворения.

В отличие от содержания меди в волосах, концентрация меди в сыворотке крови у больных с ЖДА достоверно превышала таковой показатель практически здоровых детей ($P<0,01$). Тенденция к повышению содержания меди в сыворотке крови больных с ЖДА, по-видимому, указывает на увеличенную потребность в них организма в данном элементе.

Диагностика дефицита меди основывается на определении уровня церулоплазмينا в сыворотке крови. В плазме 95% меди находится в связанном с церулоплазмином виде. Изучение металлоферментов показало, что у больных ЖДА содержание медьсодержащего гликопротеида церулоплазмينا снижена более чем в 1,2 раза ($P<0,01$). Снижение уровня церулоплазмينا в крови имеет определенное диагностическое значение. По нашим данным

у здоровых детей старшего возраста в норме содержание церулоплазмينا в крови равно $25,35 \pm 1,09$ г/л.

Для диагностики дефицита меди предложено также определение свободной меди в сыворотке крови (Т.П.Розина и др., 2004). Для подсчета свободной меди необходимо из уровня общей меди сыворотки вычесть медь, связанную с церулоплазмином (1 мг церулоплазмينا связывает 3,15 мкг/л). В норме уровень свободной меди менее $25,88 \pm 1,0$ мкмоль/л, а при ЖДА он повышается $30,3 \pm 1,1$ мкмоль/л и более. Мониторинг уровня свободной меди наиболее важен для оценки адекватности медьэлиминирующей терапии.

Таким образом, определение свободной меди в сыворотке крови, волосах и сывороточного церулоплазмينا у больных ЖДА позволяет подтвердить наличие у них и медьдефицитного микроэлементоза. Динамика уровня вышеуказанных показателей позволяет правильно подобрать дозу медьэлиминирующего препарата и, тем самым, уменьшить риск развития дефицита меди при ЖДА.

Нами сравнительно изучены клинико-гематологические показатели 25 детей с ЛДЖ и 27 - ЖДА с дисбалансом меди (табл. 30).

Как видно из таблицы 30, у детей с латентным дефицитом железа отсутствовали клинические признаки заболевания, хотя некоторая часть (12-20%) пациентов жаловалась на головную боль и головокружение, снижение аппетита и утомляемость, отставание в физическом развитии отмечалось у 17% детей, у которых было и уменьшение показателей веса. Из лабораторных показателей характерным для ЛДЖ явилось снижение содержания железа в сыворотке крови. При этом у этих лиц показатели красной крови и феррокинетики не имели отклонений от нормы (см.табл. 30).

При ЖДА с дисбалансом меди у больных из общеанемических признаков отмечались бледность, утомляемость, головная боль и головокружение и затемнение перед глазами (от 40 до 90% случаев), в то же время предъявлялись и такие жалобы, как обморок, запоры и потливость. Сидеропенические симптомы встречались от 4 до 80% случаев. Сухость кожи, гипотония мышц, отставание в физическом развитии, нарушение вкуса и обоняния были характерными признаками для гипокупреоза. Следует отметить, что при ЖДА с дисбалансом меди дети резко отставали в физическом развитии – у более половины детей масса тела и рост были низкими (ниже 3 центилля).

У детей с повышенным содержанием меди в волосах имелись нарушения вкуса и снижение аппетита, а с низким содержанием

меди – нарушения обоняния, дисфагия, утомляемость, гипотония мышц, койлонихия, гипохромия и анизоцитоз эритроцитов, снижение гематокритного показателя и числа ретикулоцитов.

Таблица 30.

**Клинико-гематологические показатели
железодефицитных состояний у детей**

№	Клинико-параклинические признаки заболевания	ЛДЖ (в %)	ЖДА с дисбалансом меди (в %)
1.	<u>Общеанемические признаки:</u>		
	-бледность	20	93
	- снижение аппетита	16	59
	- тошнота, рвота	-	18
	- утомляемость	12	44
	- головная боль, головокружение	28	41
	- потливость	-	7
	- обморок	-	19
	-шум в ушах	-	7
	- сердцебиение	-	7
	- затемнение перед глазами	-	37
	- запор	-	11
2.	- понос	-	7
	<u>Сидеропенические признаки:</u>		
	- сухость кожи	-	78
	- дисфагия	-	22
	- нарушение вкуса	-	41
	- выпадение волос	-	11
	- отеки век	-	15
	- нарушения обоняния	-	19
	- энурез	-	4
	- гипотония мышц	-	48
	- койлонихия	-	22
	- хейлит, глоссит	-	4
	- отставание в физическом развитии	-	41
	- вес(в центиллях): до 3 ц.	-	27
	3 ц.	17	27
	10 ц.	33	20
	25 ц.	50	26
	- рост(в центиллях): до 3 ц.	-	44
	3 ц.	-	6
	10 ц.	33	31
3.	25 ц.	67	19
	<u>Гематологические признаки:</u>		
	-гемоглобин, г/л	120,4	67,7
	- эритроцит, $\times 10^{12}/л$	4,1	2,64
	- СОЭ, мм/ч	7,04	26
	- лейкоцит, $\times 10^9/л$	6,7	8,5
	-гематокрит, %	23,8	24,6
	- ретикулоцит, ‰	2,6	3,5
	- сывороточное железо, мкмоль/л	8,91	5,63
	- медь в волосах, мкг/г	6,96	6,84

Из гематологических показателей для ЛДЖ характерными были снижение содержания железа в сыворотке крови и меди в волосах, в то же время для ЖДА с дисбалансом меди изменения показателей красной крови, сидеропения и снижение содержания меди в волосах.

Таким образом, клинико-гематологические показатели при дисмикроэлементозе меди характеризуются наличием резкого отставания в физическом развитии, дисфагии, нарушений вкуса и обоняния, мышечной гипотонии и сдвигов со стороны показателей красной крови. Динамика вышеуказанных показателей позволит правильно верифицировать микроэлементоз железа и меди, а также адекватно проводить целенаправленную коррекцию и профилактические мероприятия.

Глава 7. ЭФФЕКТИВНЫЕ СПОСОБЫ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТОЗА У ДЕТЕЙ

7.1. Принципы коррекции дефицита железа

Целью терапии ЖДС является устранение дефицита железа и восстановление его запасов в организме. Добиться этого можно только устранив причины, лежащие в основе ЖДА, и одновременно добившись возмещения дефицита железа в организме.

Ранее существовало мнение, что дефицит железа можно устранить, включив в рацион большое количество яблок, гречневой крупы, гранатов и других продуктов растительного происхождения, содержащих железо. В 1960-е годы было показано, что железо, содержащееся в продуктах в виде гема (мясо, печень, рыба), лучше усваивается в организме, чем из других соединений и составляет 17-22 %. Согласно последним данным, биодоступность железа из обычного рациона взрослого человека составляет не более 10 %, а в развивающихся странах данный показатель ниже 5 %. С точки зрения современных представлений о всасывании пищевого железа, нельзя считать оправданными рекомендации по коррекции дефицита железа с помощью диеты. Основное количество железа (около 90 %) всасывается в двенадцатиперстной кишке, остальное - в самом верхнем отделе тощей кишки. При железодефицитных состояниях абсорбционная поверхность тонкого кишечника увеличивается.

Железо всасывается в двух формах:

- гемовой (10 %), источниками которой являются гемоглобин и миоглобин в составе продуктов животного происхождения, таких как мясо, рыба, птица, печень и кровь;
- негемовой (90 %), находящейся в продуктах растительного происхождения, таких как овощи, фрукты, злаки, а также молоко.

Количество железа, поступаемого в течение суток с пищей, составляет 10-12 мг (гемовое + негемовое), но только 1-1,2 мг этого микроэлемента абсорбируется. Установлено, что биодоступность гемового железа в пищевых продуктах более высокая, чем негемовых соединений и составляет 25-30 % (табл. 31).

Таблица 31.

Содержание железа в продуктах животного происхождения*

Продукты	Суммарное содержание железа (мг/100 г)	Основные железосодержащие соединения
Печень	9	Ферритин, гемосидерин
Язык говяжий	5	Гем
Мясо кролика	4,4	Гем
Мясо индейки	4	Гем
Мясо курицы	3	Гем
Говядина	2,8	Гем
Скумбрия	2,3	Ферритин, гемосидерин
Сазан	2,2	Ферритин, гемосидерин
Налим	1,4	Ферритин, гемосидерин

*А.А. Покровский, 1976; И.М. Воронцов, 1980; Л.И. Идельсон, 1985.

Большая часть поступающего с пищей железа бывает негемовой его формой. Биодоступность железа из злаковых, бобовых, клубневых, овощей и фруктов значительно ниже, чем из гемовых соединений, и во многом зависит от преобладания в рационе факторов, ингибирующих или потенцирующих кишечную ферроабсорбцию.

Несмотря на высокое содержание железа в некоторых продуктах растительного происхождения (табл. 32), они не могут обеспечить высокую потребность в нем растущего детского организма. Присутствующие в продуктах питания растительного происхождения вещества (таннины, фитины, фосфаты) образуют с Fe (III) нерастворимые соединения и выводятся с калом. Имеются также сведения о неблагоприятном влиянии на абсорбцию железа пищевых волокон, которыми богаты крупы, свежие овощи, фрукты. В кишечнике пищевые волокна практически не перевариваются, железо фиксируется на их поверхности и выводится с калом. Напротив, повышают биодоступность железа аскорбиновая кислота, фруктоза животный белок (мясо, рыба), который увеличивает абсорбцию микроэлемента, однако, данный механизм до настоящего времени не ясен и называется "meat factor".

Таблица 32

Содержание железа в растительных продуктах (мг/100 г)*

Продукты	Железо	Продукты	Железо
Грибы сушеные	35	Алыча	1,9
Морская капуста	16	Петрушка (корень)	1,8
Шиповник свежий	11,5	Черешня	1,8
Толокно	10,7	Малина	1,6
Гречка	7,8	Крыжовник	1,6
Геркулес	7,8	Укроп	1,6
Грибы свежие	5,2	Свекла	1,4
Персики	4,1	Капуста цветная	1,4
Груша	2,3	Смородина черная	1,3
Яблоки	2,2	Морковь	1,2
Слива	2,1	Земляника	1,2
Абрикосы	2,1	Дыня	1,0

- А.А. Покровский, 1976.

Необходимо также отметить, что продукты из мяса, печени, рыбы, в свою очередь, увеличивают всасывание железа из овощей и фруктов при одновременном их применении (табл. 32).

Таблица 32.

Факторы, способствующие и ингибирующие всасывание негемового железа в кишечнике (E.R. Monsen, 1978; WHO, 1989)

Усиливают ферроабсорбцию	Снижают ферроабсорбцию
Аскорбиновая кислота	Соевый протеин
Мясо (белок)	Фитаты
Мясо птицы (белок)	Кальций
Рыба (белок)	Пищевые волокна (образуется соединение инозитола с фосфатами, снижающее абсорбцию железа)
Молочная кислота	Полифенолы, содержащиеся в бобах, орехах, чае, кофе и некоторых овощах

Полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь "покрыть" физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит. Естественной

профилактикой ЖДА у детей первых месяцев жизни является исключительно грудное вскармливание до 4-6 мес. жизни. Известно, что содержание железа в женском молоке составляет всего 0,2-0,4 мг/л, однако этого достаточно для обеспечения потребностей растущего организма младенца в железе благодаря его высокой биодоступности (усваивается около 20 %).

К моменту удвоения массы тела ребенка (5-6 мес.) в его организме антенатальные запасы железа истощаются. С этого периода организм ребенка становится абсолютно зависимым от количества элемента, поступающего с пищей. Содержание железа в смесях для детей первых 6 мес. составляет от 3-5 до 8-10 мг/л, а в "последующих" возрастает до 10-14 мг/л (табл. 34).

Таблица 34

Заменители грудного молока, обогащенные железом

Название смеси	Производитель	Fe, мг/л
Семпер, Беби	Семпер	3
Нутрилон 1	Нутриция	5
Нутрилон 2	Нутриция	13
Галлия 1	Данон	10
Галлия 2	Данон	14
Энфамил 2	Мид Джонсон	12

Включение в рацион питания детей раннего возраста продуктов прикорма, обогащенных железом (мясо, инстантные каши, фруктовые соки, фруктовые и овощные пюре), заметно повышает количество железа, поступающего с пищей в организм ребенка.

Концентрация железа в коровьем молоке составляет 0,3 мг/л, а его биодоступность - около 10 %. Исследования показали, что использование неадаптированных продуктов (коровье молоко, кефир) в питании детей раннего возраста приводит к возникновению микродиapedезных желудочно-кишечных кровотечений, что является фактором риска развития ЖДС у младенцев. Исследователи отметили дозозависимый эффект между количеством потребляемого неадаптированного продукта и степенью выраженности микродиapedезных кишечных кровопотерь у младенцев. Отмечено, что чувствительность к неадаптированным продуктам уменьшается с возрастом. Согласно рекомендациям ВОЗ/ЮНИСЕФ, использование коровьего молока в питании детей до 9 мес. не рекомендуется. Оптимальным сроком введения неадаптированных молочных продуктов, в первую

очередь, коровьего молока, в рацион питания детей является возраст 12 мес.

Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важна не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений.

В настоящее время все препараты железа разделяют на две группы:

- ионные железосодержащие препараты (солевые, полисахаридные соединения железа);
- неионные соединения, к которым относятся препараты, представленные гидроксид-полимальтозным комплексом (ГПК) трехвалентного железа (табл. 35).

Терапия ЖДС должна быть направлена на устранение причины и восполнение дефицита железа лекарственными Fe-содержащими препаратами. Рекомендуются преимущественно препараты железа для перорального приема. Это объясняется следующими положениями:

1. Пероральный прием препаратов железа повышает уровень гемоглобина только на 2-4 дня позже, чем при парентеральном введении.

2. Пероральный прием препаратов Fe, в отличие от парентерального, крайне редко приводит к серьезным побочным эффектам.

3. Пероральный прием препаратов Fe, даже при неправильно установленном диагнозе, не приводит к быстрому развитию гемосидероза.

4. Парентеральное введение препаратов железа показано лишь по специальным показаниям (синдром нарушенного кишечного всасывания, состояние после резекции тонкого кишечника).

Детям раннего возраста предпочтительно назначение железосодержащих препаратов, выпускаемых в форме капель, сиропа. Для детей этой возрастной группы подходят Тотема (раствор), Мальтофер (капли, сироп), Феррум Лек (сироп), Гемофер (капли) и т. д.

Детям подросткового возраста лучше назначать препараты железа в виде таблеток (Феррум Лек, Тардиферон, Ферроградумет), которые медленно всасываются, обеспечивая пролонгированную и равномерную абсорбцию медикаментозного железа в кишечнике. Как правило, эти препараты хорошо переносятся больными (табл. 35).

Основные группы препаратов железа для лечения и профилактики ЖДС

Препараты двухвалентного железа	Препараты трехвалентного железа
Сульфат железа (II) Активферрин Гемофер пролонгатум Тардиферон Ферроплекс (пероральные лекарственные формы)	Железо (III) - ГПК Мальтофер Мальтофер Фол Феррум Лек (пероральные лекарственные формы)
Хлорид железа (II) Гемофер	ГПК (полимальтозат железа (III)) Феррум Лек (раствор для внутримышечного введения)
Глюконат железа (II) Тотема	Гидроксид сахарозный комплекс (сахарат железа (III))
Фумарат железа (II) Ферронат	Венофер (раствор для внутривенного введения)
Глобекс	Ферлатум (железа протеин сукцинилат)

После выбора железосодержащего препарата и способа его применения необходимо определить ежедневную суточную дозу лекарственного средства и кратность приема. Суточные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа при лечении ЖДА у детей предложены экспертами ВОЗ (WHO, 1989 г.) (табл. 36).

Рекомендуемые дозы двухвалентного железа рассчитаны на основе данных, свидетельствующих о том, что лишь 10-15 % поступающего в организм железа всасывается. Препараты железа (III) - ГПК используются у детей с ЖДА разного возраста в терапевтической дозе 5 мг/кг/сут. При латентном дефиците железа все препараты железа используются в половинной терапевтической дозе (табл. 37).

**Содержание "активного" железа в препаратах железа для
детей раннего и старшего возраста**

Препарат	Количество активного железа в препарате
Ранний возраст (до 3-х лет)	
Феррум Лек, сироп	В 1 капле - 0,5 мг
Мальтофер, капли	В 1 капле - 2,5 мг
Гемофер, капли	В 1 капле - 1,6 мг
Актиферрин, капли	В 1 капле - 0,53 мг
Ферлатум	По 1,5 мл/кг в 2 приема
Дошкольный возраст (с 3 до 6 лет)	
Феррум Лек, сироп	В 1 мл - 10 мг
Мальтофер, сироп	В 1 мл - 10 мг
Актиферрин, сироп	В 1 мл - 6,8 мг
Тотема, раствор для приема внутрь	В 1 мл - 5 мг
Ферронат, раствор для приема внутри	В 1 мл - 10 мг
Ферроплекс	1 драже - 50 мг общего железа
Предпубертатный возраст (от 7 до 12 лет), подростки	
Феррум Лек, жевательные таблетки	В 1 таблетке - 100 мг
Мальтофер, жевательные таблетки	В 1 таблетке - 100 мг
Актиферрин	В 1 таблетке - 100 мг
Гемофер пролонгатум	В 1 таблетке - 100 мг
Тардиферон	В 1 таблетке - 100 мг
Тотема, раствор для приема внутрь	В 1 мл - 5 мг
Ферронат, раствор для приема внутри	В 1 мл - 10 мг
Ферроплекс	1 драже - 50 мг общего железа

Возрастные терапевтические дозы пероральных солевых препаратов железа при лечении ЖДА у детей

Возраст	Доза элементарного железа в сутки
Дети до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45-60 мг
Подростки	До 120 мг

Хорошо известно, что солевые препараты железа в просвете кишечника взаимодействуют с компонентами пищи, лекарствами, затрудняя абсорбцию железа. В связи с этим солевые препараты железа рекомендуют назначать за 1 ч до приема пищи. Терапевтический эффект при пероральном приеме железа появляется постепенно. Вначале отмечается клиническое улучшение и лишь через некоторое время происходит нормализация гемоглобина. Первым положительным клиническим признаком, появляющимся при лечении препаратами железа, является исчезновение или уменьшение мышечной слабости. Последнее обусловлено тем, что железо входит в состав ферментов, участвующих в сокращении миофибрилл. На 10-12-й день лечения повышается содержание ретикулоцитов в периферической крови. Повышение гемоглобина может быть постепенным либо скачкообразным. Чаще всего начало подъема уровня гемоглобина происходит на 3-4-й неделе терапии. Как показали многочисленные исследования, исчезновение клинических проявлений заболевания отмечается к 1-2-му месяцу терапии, а преодоление тканевой сидеропении - к 3-6-му месяцу лечения. Суточная доза элементарного железа после нормализации уровня гемоглобина должна соответствовать 1/2 терапевтической дозы. Раннее прекращение лечения препаратами железа, как правило, приводит к рецидивам ЖДА. Длительность основного курса лечения препаратами железа составляет 6-10 недель в зависимости от степени тяжести выявленной ЖДА. Продолжительность профилактического курса препаратами железа с целью создания депо железа в организме составляет:

- при анемии легкой степени - 1,5-2 мес.;
- при анемии средней степени - 2 мес.;
- при анемии тяжелой степени - 2,5-3 мес.

Критерии эффективности лечения препаратами железа:

- прирост уровня гемоглобина 10 г/л в неделю;
- полная нормализация клинико-лабораторных показателей к концу курса лечения.

Рефрактерность ЖДА обусловлена неадекватностью назначаемой терапии или анемией, не связанной с дефицитом железа.

Парентеральные препараты железа при лечении ЖДА должны использоваться только по строгим показаниям, в тех случаях, когда их нельзя назначить перорально.

Показания к парентеральному введению препаратов железа:

- состояние после резекции желудка, тонкой кишки;
- синдром нарушенного всасывания;
- неспецифический язвенный колит;
- хронический энтероколит.

До начала терапии препаратами железа должен быть определен статус транспортного фонда железа (сывороточное железо, общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, степень насыщения трансферрина железом) и сывороточный ферритин. Суточные дозы элементарного железа при использовании парентерального введения препаратов железа представлены в табл. 38.

Таблица 38

**Суточные дозы препаратов для парентерального введения
(расчет по элементарному железу)**

Вес ребенка, кг	Суточная доза элементарного железа, мг/сут
До 5	25 мг
До 10	25-50 мг
До 20	100 мг

Парентеральные препараты лучше использовать не ежедневно, а с интервалом в 1-2 дня. При этом первый раз можно уменьшить суточную терапевтическую дозу элементарного железа наполовину. У подростков терапевтические дозы железосодержащих препаратов для парентерального введения можно рассчитывать согласно инструкциям изготовителей.

Учитывая длительность проведения ферротерапии, выбор препарата для коррекции сидеропении у детей раннего возраста требует особого внимания. Как солевые препараты железа, так и препараты трехвалентного железа на основе полимальтозного комплекса, по данным многочисленных исследований, являются эффективными при терапии ЖДС. Побочные и нежелательные явления при пероральной ферротерапии ЖДА в основном связаны

с превышением рекомендуемых доз и чаще проявляются нетяжелыми диспепсическими нарушениями (табл.39).

В то же время высокий риск развития серьезных местных и системных побочных реакций при использовании парентеральной ферротерапии заставляет авторов еще раз подчеркнуть, что парентеральные препараты железа должны применяться только строго по специальным показаниям.

Таблица 39

Возможные побочные и нежелательные эффекты железосодержащих препаратов при разных способах введения

Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	–	+
Кожный зуд	+	+
Гиперемия кожи	+	+
Аритмия	–	+
Гематурия	–	+
Аллергический дерматит	+	+
Анафилактический шок	–	+
Абсцесс в месте введения	–	+
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	+	–
Диарея	+	+
Боли в поясничной области	–	+
Гемосидероз	–	+
Потемнение цвета кала	+	-

Переливания крови или эритроцитарной массы при ЖДА проводятся крайне редко и строго по витальным показаниям. Критериями для гемотрансфузии являются не просто снижение гемоглобина ниже критического уровня, но в сочетании с клинико-инструментальными признаками нарушения центральной гемодинамики, геморрагического шока, анемической прекомы, гипоксического синдрома. Гемотрансфузия может проводиться и при значениях гемоглобина и гематокрита, если имеет место критическая массивная острая кровопотеря. Эффект от гемотрансфузий при ЖДА кратковременный. Отмечено отрицательное влияние гемотрансфузий на эритропоэз. К тому же сохраняется высокий риск передачи гемотрансмиссивных

инфекций реципиенту. При наличии витальных показаний для заместительной гемотрансфузии предпочтение отдается эритроцитной массе или отмытым эритроцитам из расчета 10-15 мл/кг массы тела. Детям старшего возраста обычно переливают от 150 до 250 мл. Цельную кровь в последние годы в педиатрической практике не используют.

Таким образом, учитывая, что развитие головного мозга, процессы его дифференцировки происходят преимущественно в перинатальном периоде и в первые годы жизни, необходима коррекция дефицита железа именно в раннем возрасте. Выбору препарата для коррекции сидеропении придается особое значение, поскольку длительность лечения может составлять от нескольких недель до нескольких месяцев. При этом важна не только эффективность, но и отсутствие побочных эффектов и осложнений, приверженность проводимой терапии, особенно в педиатрической практике. Главными требованиями, предъявляемыми к препаратам железа для приема внутрь, используемым в детской практике, являются достаточная биодоступность, высокая безопасность, хорошие органолептические характеристики, лекарственные формы, удобные для пациентов всех возрастов. Этим критериям в наибольшей степени отвечают препараты железа на основе ГПК (Феррум Лек, Мальтофер).

7.2. Изучение сравнительной эффективности ряда антианемических железосодержащих препаратов при железодефицитных анемиях у детей

В современной фармакотерапии анемий существует большое количество препаратов железа, как для орального применения, так и для парентерального введения. При этом в антианемических железосодержащих препаратах в качестве фармацевтически приемлемых солей железа используются неорганические или органические соли железа, из неорганических солей это, как правило, сульфат железа, который быстро диссоциирует в просвете кишки. Таким же образом, обеспечивают хорошую биодоступность железа и органические соли – железо глюконат, лактат, фумарат, сукцинат и др. В то же время современные технологии изготовления антианемических препаратов позволяют получать препараты с замедленным, пролонгированным высвобождением активного начала – железа в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая, таким образом, лучшую биодоступность и биоусвояемость железа из препарата и минимизацию побочных эффектов от препарата. К таким препаратам относятся

ферропрепараты типа Тардиферон, Сорбифер-Дурулес, Феррум-лек и др.

С целью сравнительной оценки изучена эффективность ряда антианемических железосодержащих препаратов, наиболее часто применяемых в клинической практике при лечении железодефицитной анемии, а именно Феррамида, Ферроплекса, Ферроградумета и препарата нового поколения – Тардиферона.

Изучение эффективности антианемических препаратов проведено нами у 52 детей возраста 11 - 13 лет, страдающих среднетяжелой формой железодефицитной анемии. Диагноз устанавливался на основании обще клинических признаков данного заболевания с учетом соответствующих гематологических и феррокинетических изменений. Наряду с анализом уровня гемоглобина крови, исследованы показатели сывороточного железа, депонированного железа по трансферрину сыворотки, определенному жидкофазным иммунопреципитационным методом (Б.С.Бахрамов и др., 1995) и ферритину сыворотки, установленному иммуноферментным методом (А.А.Бугланов, 1988). Для оценки эффективности проведенной ферротерапии все больные были разделены на 4 группы – I-я группа получала феррамид (13 детей), 2-я группа - ферроплекс (12 детей), 3-я группа - ферроградумет (11 детей) и 4-я группа - тардиферон (16 детей). Ферротерапию проводили по схемам в соответствии с рекомендациями изготовителя – феррамид в суточной дозе 10 таблеток (120 мг элементного железа), ферроплекс в суточной дозе 12 драже (120 мг элементного железа), ферроградумет в суточной дозе 1 таблетка (105 мг элементного железа), тардиферон в суточной дозе 2 таблетки (160 мг элементного железа). Для адекватной оценки эффективности антианемических препаратов больные железодефицитной анемией получали ферролечение в стационарных и амбулаторных условиях за фиксированный период времени, на протяжении от 40 до 44 дней.

Все обследованные, получавшие ферролечение, имели среднетяжелую форму железодефицитной анемии, исходные гематологические и феррокинетические показатели до лечения во всех 4-х группах детей были примерно одинаковыми (табл.40).

Изучение статуса железа у них показало наличие выраженной гипоферремии. Компенсаторной реакцией организма на явный манифестный дефицит железа является выраженная гипертрансферринемия, у всех обследованных уровень иммунореактивного трансферрина превышал критический уровень в 4.00 г/л, характерный для опустошенного запасного (депонированного) фонда железа в организме.

Таблица 40.

Коррекция гематологических и феррокинетических показателей у больных ЖДА разными ферропрепаратами

№	Ферропрепарат, назначенный для лечения больных ЖДА	До и после лечения			
		Гемоглобин г/л	Железо сыворотки и мкмоль/л	Трансферрин сыворотки, г/л	Ферритин сыворотки нг/мл
1.	Ферамид (n=13)	$\frac{78,2 \pm 1,62}{104,2 \pm 1,11}$	$\frac{6,9 \pm 0,58}{9,04 \pm 0,63}$	$\frac{4,85 \pm 0,05}{4,10 \pm 0,03}$	$\frac{6,98 \pm 2,11}{11,4 \pm 1,68}$
2.	Ферроплекс (n=12)	$\frac{80,0 \pm 0,96}{112,6 \pm 0,92}$	$\frac{8,35 \pm 0,8}{11,5 \pm 0,47}$	$\frac{4,55 \pm 0,03}{3,86 \pm 0,03}$	$\frac{6,18 \pm 1,93}{15,9 \pm 1,60}$
3.	Ферроградумет (n=11)	$\frac{78,9 \pm 1,13}{120,1 \pm 1,31}$	$\frac{8,16 \pm 0,6}{12,7 \pm 0,52}$	$\frac{4,59 \pm 0,04}{3,65 \pm 0,03}$	$\frac{5,77 \pm 1,36}{20,6 \pm 1,08}$
4.	Тардиферон (n=16)	$\frac{78,0 \pm 1,15}{124,8 \pm 1,23}$	$\frac{7,19 \pm 0,83}{15,6 \pm 0,59}$	$\frac{4,80 \pm 0,04}{3,20 \pm 0,02}$	$\frac{6,90 \pm 1,61}{29,5 \pm 1,30}$

Примечание: в числителе – показатель до лечения, в знаменателе – показатель после лечения

Другой не менее чувствительный барометр состояния депо железа – показатель ферритина сыворотки также был у всех обследованных ниже уровня 12.0 нг/мл, свидетельствующего о железодефицитном характере анемии. Учитывая прямую количественную корреляцию между уровнем ферритина в сыворотке крови и общим количеством запасного железа, когда 1 нг/мл ферритина в сыворотке крови соответствует 10 мг запасного железа, исходные величины запасного железа у обследованных колебались в пределах 57,7 мг – 69,8 мг железа, что значительно ниже нормальных референтных показателей запасного железа для этой возрастной группы.

Терапия ферропрепаратами во всех 4-х группах детей с ЖДА заметно обеспечила улучшение как клинико-гематологических показателей, так и статуса железа у них, хотя степень эффективности такой коррегирующей терапии оказалась неодинаковой (см.табл.34). Так, наиболее выраженный эффект отмечен при применении ретардного препарата тардиферона; у больных получавших этот препарат выявлена наилучшая коррекция показателей обмена железа. Менее выраженный результат получен при лечении ферамидом. У больных, получавших последний препарат уровень гемоглобина за весь период лечения не достигал нормальных величин, а сохраняющиеся гипертрансферринемия и гипоферритинемия свидетельствовали о недостаточном восполнении депо железа в

организме. Запасы железа в данной группе увеличились на 44,2 мг железа, тогда как в группе детей, получавших тардиферон, этот показатель увеличился на 225,8 мг железа, т.е. был 5 раз больше. Лучше чем ферамид, купирует анемический синдром ферроплекс при той же суммарной суточной дозе элементного железа, хотя этот препарат также за период лечения не коррегировал полностью гематологические и феррокинетические показатели больных. Применение антианемического железосодержащего препарата – ферроградумета, обладающего эффектом пролонгации, оказывает выраженный терапевтический эффект, по сравнению с исходными показателями обмена железа, происходит насыщение лабильного плазменного фонда железа, наполняется также и депонированный фонд железа. Однако, наилучший результат был получен от применения тардиферона, который обеспечивает коррекцию до нормы гематологических и феррокинетических показателей у больных.

Эффективность использованных препаратов железа наглядно видна по гематологическим и феррокинетическим показателям, как за весь период лечения, так и за один день (табл. 41).

Таблица 41

Изменения гематологических и феррокинетических показателей за весь период лечения и за один день лечения разными ферропрепаратами

№	Ферропрепарат, назначенный для лечения больных ЖДА	Прирост показателей в динамике лечения			
		Гемоглобин г/л	Железо сыворотки мкмоль /л	Трансферрин сыворотки, г/л	Ферритин сыворотки нг/мл
1.	Ферамид (n=13)	<u>26,0±1,14</u>	<u>2,14±0,57</u>	<u>0,75±0,03</u>	<u>4,42±1,57</u>
		0,59±0,02	0,05±0,01	0,02±0,001	0,10±0,02
2.	Ферроплекс (n=12)	<u>32,6±0,89</u>	<u>3,15±0,76</u>	<u>0,69±0,03</u>	<u>9,72±1,73</u>
		0,74±0,02	0,07±0,02	0,015±0,001	0,22±0,03
3.	Ферроградумет (n=11)	<u>41,2±1,14</u>	<u>4,54±0,66</u>	<u>0,94±0,04</u>	<u>14,9±1,20</u>
		0,94±0,03	0,10±0,02	0,02±0,001	0,34±0,03
4.	Тардиферон (n=16)	<u>46,8±1,18</u>	<u>8,41±0,84</u>	<u>1,60±0,03</u>	<u>22,6±1,52</u>
		1,06±0,03	0,20±0,02	0,036±0,001	0,52±0,02

Примечание: в числителе – прирост показателей за весь период лечения, в знаменателе – прирост показателей за один день лечения

Максимальный прирост гемоглобина за весь период лечения (44 дня) отмечен в группе больных, получавших тардиферон – 46,8 г/л, а минимальный – в группе, получавших ферамид – 26,0 г/л, та же динамика нарастания гемоглобина и за один день лечения. При

лечении тардифероном суточный прирост гемоглобина составил – 1,06 г/л, тогда как при лечении ферамидом он был равен только – 0,59 г/л. Использование тардиферона дает и наибольшее наполнение депо железа за один день лечения – 5.13 мг железа, тогда как применение Ферамида увеличивает депо в день на 1 мг железа. Исходя из того, что для данного исследования группы формировались с примерно одинаковыми исходными гематологическими и феррокинетическими показателями и одинаковой длительности ферролечения, а также при примерно одинаковой суммарной дозе элементарного железа, неодинаковую степень терапевтической эффективности использованных ферропрепаратов можно объяснить различной композицией и различной технологией высвобождения активного начала препарата.

Высокая степень эффективности тардиферона, ферроградумета и ферроплекса, в сравнении с ферамидом, с одной стороны объясняется тем, что железо в этих препаратах находится в двухвалентной форме сульфата железа, который легко диссоциирует в желудочно–кишечном тракте, а также наличием в них аскорбиновой кислоты, значительно улучшающей абсорбцию диссоциированного железа клетками слизистой кишечника. Большая же эффективность из железосульфатных препаратов тардиферона объясняется его ретардным действием, когда железо высвобождается из препарата постепенно в небольших количествах в течение нескольких часов, благодаря чему достигается максимальная абсорбция железа в двенадцатиперстной и верхнем отделе тонкой кишки. Хотя ферроградумет также обладает пролонгированным действием, однако уступает тардиферону по суммарной суточной дозе элементарного железа. Кроме того, терапевтическая эффективность ферропрепарата является интегральным показателем и включает также количество побочных эффектов которые тот или иной препарат может обусловить при его применении. Тардиферон в силу своей композиции, присутствия в препарате природного полисахарида – мукопротеозы оказывает протективное действие на слизистую оболочку кишечника и защищает ее от локальных токсических эффектов железа. Характерно, что в группе получавших тардиферон, не отмечены побочные эффекты, тогда как у 3 больных из группы, получавших ферроградумет (27,3%) были отмечены болезненность в эпигастрии и тошнота.

Таким образом, проведенное нами сравнительное изучение эффективности ряда антианемических железосодержащих препаратов, показало, что тардиферон наилучшим образом

корректирует показатели обмена железа у больных железодефицитной анемией.

7.3. Применение препарата Тотема в лечении железодефицитных анемий, ассоциированных с медь- и марганецдефицитными микроэлементами у детей

Микроэлементный дефицит никогда не бывает изолированным, а всегда характеризуется микроэлементным дисбалансом, все эссенциальные микроэлементы обладают широким спектром синергических или антагонистических взаимоотношений. Известно, что в растущем детском организме, когда создается дисбаланс многих важных биометаллов, возникающая, как правило, в критическом возрастном периоде железодефицитная анемия носит упорный характер, устойчивый к препаратам железа и только дополнительное включение в программу лечения таких детей препаратов, содержащих добавки других микроэлементов – синергистов железа, а именно меди, марганца, цинка и др. (одним из таких эффективных антианемических препаратов, содержащих железо, медь, марганец является препарат «Тотема» Франция) позволяет купировать анемический синдром. В последние годы одним из главных принципов лечения ЖДС является назначение пероральных ферропрепаратов.

Антианемические ферропрепараты в качестве действующего начала содержат соли как двухвалентного, так и трехвалентного железа. В составе нового комбинированного антианемического препарата тотема железо находится в форме двухвалентного глюконата железа. Жидкая форма Тотемы обеспечивает меньшее количество побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта за счет обширного и прямого контакта препарата со слизистой кишечника. Этот комбинированный препарат содержит в своем составе, кроме железа и биометаллы – медь и марганец. Медь является синергистом железа, при этом ее специфическое действие проявляется в повышении абсорбции железа, а в кровотоке – в обеспечении специфического связывания абсорбированного железа с его переносчиком крови – железосвязывающим белком – трансферрином, путем окисления двухвалентного железа в трехвалентное. Такая важная биохимическая реакция окисления осуществляется медью, находящейся в составе специфического медьсодержащего белка крови – церулоплазмينا. А входящий в состав Тотемы биометалл марганец, через активацию мультиферментных систем,

поддерживает основной обмен на высоком уровне и принимает активное участие в обеспечении иммунитета в организме. Оба эти микроэлемента также входят в состав особого энзима – супероксиддисмутаза, снижающего интенсивность окислительных процессов в эритроцитарной мембране.

С целью изучения эффективности лечения ЖДА у детей школьного возраста препаратом Тотема обследованы 40 детей с ЖДА. Наблюдения были осуществлены на базе детского гематологического отделения НИИ ГиПК МЗ РУз. Подавляющее большинство пациентов (67,5%) составляли дети возраста 8-13 лет, медиана возраста составила 9 лет. Из общего числа (40) обследованных 19 детей имели легкую и среднетяжелую степень анемии алиментарного характера, 14 детей – хроническую постгеморрагическую анемию, а 7-тяжелую форму алиментарной и хронической постгеморрагической анемий. У них исследовались уровень гемоглобина крови и состояние плазменного фонда железа. Пациенты получали лечение комбинированным жидким препаратом Тотема, который применялся по 1 ампуле 2 раза в день. Для выяснения толерантности желудочно-кишечного тракта к указанному препарату в первые 2-3 дня терапии его назначали в разовой дозе, при отсутствии побочных эффектов дозу увеличивали до терапевтической. Препарат рекомендовали в интервале между приемами пищи, запивая фруктовыми или ягодными соками. В терапевтической дозе тотема применялась до нормализации уровня Hb, в поддерживающей (2-3 мг/кг/сут) – в течение последующих 2 мес. По результатам исследования на фоне приема тотемы при ЖДА выраженность клинических симптомов уменьшалась быстро – в первые 3-5 дней. К середине – концу 2-й недели основные проявления ЖДА нивелировались, что сопровождалось повышением аппетита, купированием диспепсических явлений, повышением эмоционального тонуса. Эффективность применения препарата Тотема наглядно видна по показателям суточного прироста гемоглобина. У детей с ЖДА алиментарного происхождения средней и среднетяжелой степени ежесуточный прирост гемоглобина составил от 2,1 до 2,3 г/л, с постгеморрагической анемией в среднем - 2,0 г/л. У детей с тяжелой степенью анемии применение тотемы, на фоне однократной или двукратной трансфузии эритроцитарной массы, обеспечило ежесуточный прирост уровня гемоглобина в среднем от 3,2 до 3,5 г/л. Учитывая, что эффективность антианемического препарата оценивается как достаточно высокая при ежесуточном приросте уровня гемоглобина больше 1 г/л, возрастание уровня гемоглобина при применении препарата тотема свыше 2,0 г/л

указывает на очень высокую терапевтическую эффективность данного комбинированного препарата в лечении микроэлемент (железо, медь) дефицитных анемий у детей.

У всех детей, получавших тотему в среднем в течение 8-12 недель повышение уровня гемоглобина было от 62,0 г/л до 89,0 г/л, количества эритроцитов - от 2,99 до 3,59 $\times 10^{12}$ /л и содержания сывороточного железа - от 9,43 до 12,44 мкмоль/л; ежесуточное возрастание сывороточного железа составило в среднем 0,53 мкмоль/л, что свидетельствует о положительном эффекте лечения данным препаратом. (Рис 6).

Из всех детей леченных препаратом Тотема, только у одного ребенка была выявлена непереносимость данного комбинированного препарата и у одного ребенка, после применения данного препарата отмечались аллергические высыпания на коже. В количественном отношении это составило 2% от всей группы леченных данным препаратом детей.

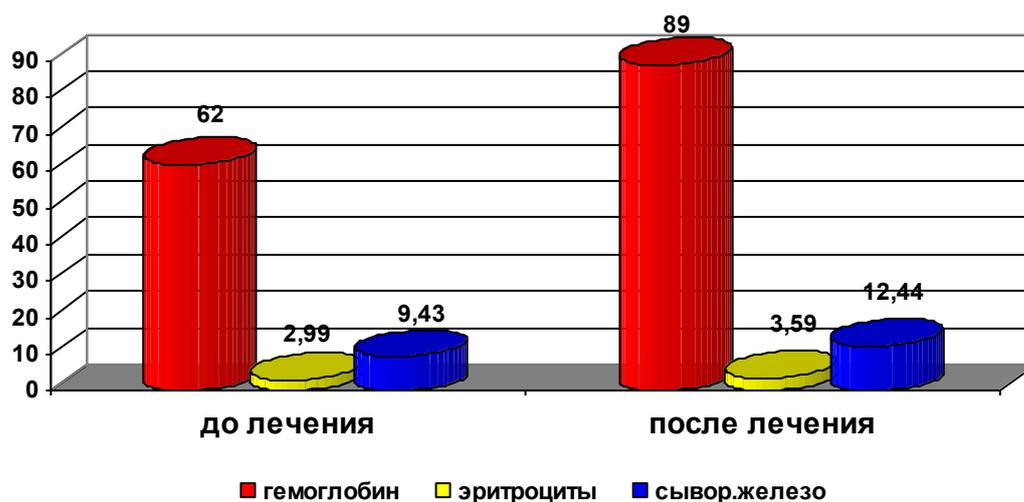


Рисунок 6. Содержание Нв в ходе лечения микроэлементозов Тотемой

Таким образом, комбинированный антианемический препарат Тотема имеет ряд преимуществ – удобный в применении и хорошо переносимый, минимальные побочные проявления, что свидетельствует о безопасности применения данного препарата.

Глава 8. ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

Профилактика железодефицитных состояний в группах риска

Объединенное консультативное совещание ВОЗ и ЮНИСЭФ по вопросам стратегии контроля за дефицитом железа разработало ряд эффективных региональных стратегий по борьбе с железодефицитом, но, к сожалению не все страны реализует эти программы на государственном уровне (ВОЗ, 1995).

В 1999 году в Женеве под эгидой ВОЗ и ЮНИСЭФ состоялась Международная консультация стран Восточной и Центральной Европы, СНГ и Балтийских государств по вопросам профилактики железодефицитных состояний у женщин и детей, в которой участвовали ведущие ученые и эксперты этих стран (UNICEF/WHO, Geneva, 1999).

Вступила в действие разработанная стратегия борьбы и профилактики ЖДС среди женщин и детей Центральной Азии и Казахстана, основанная на рекомендациях ВОЗ и ЮНИСЭФ (1998).

В соответствии с принятыми решениями все страны Центральной Азии и Казахстан согласились вместе реализовать вышеуказанные рекомендации ВОЗ и ЮНИСЭФ, а ЮНИСЭФ безвозмездно предоставил препараты железа (сульфат железа с фолиевой кислотой) в эти страны для пилотных районов. В Узбекистане пилотным районом определена Р.Каракалпакстан. Исходя из вышеуказанного нами в собственных наблюдениях была разработана программа оказания методической помощи врачам общей практики по реализации вышеуказанных проектов.

Результаты проведенного нами изучения в специальном спортивном интернате города Самарканда показателей периферической крови, сывороточного железа, ферритина показали возможность нарастания уровня гемоглобина в течении одного года в среднем на 16-20 г/л, что привело к значительному снижению (в 3-4 раза) тяжелых и среднетяжелых форм ЖДА. На основании полученных данных нами разработаны принципы профилактики ЖДС в группах риска. При этом мы исходили из того, что основными факторами риска развития ЖДС у детей школьного возраста являются:

- частые инфекции, хронические очаги инфекции;
- глистные инвазии;
- недостаточное содержание железа в пище;

- потребление большого количества ингибиторов железа;
- чрезмерные физические и умственные нагрузки.

Результаты исследования показали, что нередко у детей и подростков выявляются не один, а несколько факторов риска развития ЖДС, причем чем больше факторов риска, тем тяжелее степень анемии. Без устранения факторов риска ЖДС профилактика и лечение последних не будут эффективными, а развитие рецидивов станут неизбежными.

Первичная профилактика дефицита железа состоит из раннего выявления факторов риска, а также состояний скрытого дефицита железа и их устранения. Первичная профилактика ЖДА осуществляется в группах риска (Шакиева Р.А., 2001), т.е. среди детей раннего возраста и подростков. При наличии факторов риска и биохимических признаков дефицита железа необходимо выставлять диагноз состояние «скрытого дефицита железа» и проводить ферротерапию не дожидаясь снижения гемоглобина.

Профилактические дозы препаратов железа:

- для детей до 3 лет - 1-1,5 мг/кг/сутки;
- для детей старше 3 лет - 1/2 суточной терапевтической дозы.

Вторичная профилактика ЖДС – это проведение мероприятий, направленных на предупреждение возможного рецидива железодефицита. Вторичная профилактика ЖДС на популяционном уровне предусматривает целый комплекс мероприятий:

- модификация диет детского населения с целью повышения количества и биодоступности пищевого железа;
- реализация программ по фортификации продуктов питания железом- муки или других распространенных продуктов питания;
- целенаправленное назначение железосодержащих препаратов, а также других микроэлементов и витаминов при их установленном дефиците всем детям старше школьного возраста, особенно девочек пубертатного возраста;
- проведение санитарно-просветительной работы по формированию у детского населения навыков рационального питания.

Профилактика железадефицитного микроэлементоза у детей проводится беременным и кормящим женщинам и детям из группы риска. Она должна начинаться в антенатальном периоде развития плода. Всем женщинам во второй половине беременности целесообразно профилактическое назначение пероральных ферропрепаратов или поливитаминов, обогащенных железом. При повторной беременности прием препаратов железа строго

обязателен на протяжении II и III триместров. Предпочтительно применять препараты двухвалентного железа с фолиевой кислотой, стимулирующей рост и защищающей центральную нервную систему плода. Необходимо достаточное пребывание беременной на свежем воздухе, полноценное, сбалансированное питание.

К постнатальной профилактике железодефицитного микроэлементоза относятся:

- естественное вскармливание со своевременным введением прикорма и продуктов докорма, специально обогащенных железом. Выбор вида прикорма должен обязательно учитывать необходимое содержание в продуктах питания легкоусвояемого железа (мясное пюре). Особенно важно своевременное введение прикорма детям с большой массой тела при рождении и избыточными весовыми прибавками, а также недоношенным;

- соблюдение режима дня с достаточным пребыванием на свежем воздухе, предупреждение и своевременное лечение рахита, гипотрофии, острых респираторных заболеваний.

Недоношенным, детям от многоплодной беременности, родившимся с крупной массой тела или имеющим бурные темпы массо-ростовой прибавки, с 3-го месяца жизни до конца первого полугодия рекомендуется профилактический прием препаратов железа в дозе, равной 1/2 суточной терапевтической дозы (2-4 мг/кг/сутки элементарного железа). Этим детям обязателен ежеквартальный гематологический контроль.

Профилактика дефицита железа может проводиться с помощью дополнительного приема витаминно-минерального комплекса, который должен удовлетворять ряду требований. Прежде всего, он должен быть безопасным (например, отсутствие в комплексе красителей, разделение витаминов В₁, В₆, В₁₂ для уменьшения риска развития аллергии). Кроме того, витаминно-минеральный комплекс должен соответствовать потребностям детей определенной возрастной категории. В-третьих, есть возможность повысить эффективность усвоения компонентов витаминно-минерального комплекса, для этого необходимо исключить отрицательные (антагонистические) взаимодействия микронутриентов и учесть положительные (синергические) взаимодействия. Необходимо учитывать, что возможны реакции между ингредиентами, входящими в его состав. Одними из наиболее ярких являются окислительно-восстановительные реакции между железом в его двухвалентной форме и бета-каротином (провитамином А), витаминами А и Е. Реакции более активны с неорганическими солями железа (например, сульфатом), чем с органическими солями (например, фумаратом). Очень часто

существуют взаимодействия на уровне организма, когда один компонент может влиять на эффекты другого. Хорошо известно, что железо, кальций, магний и цинк конкурируют друг с другом при одновременном приеме. Кроме того, кальций и железо ингибируют адсорбцию марганца, а цинк - меди. Вообще практически все вещества, усваивающиеся в кишечнике, проникают в результате процесса активного транспорта, а не простой диффузией. Другой тип отрицательных взаимодействий можно проиллюстрировать на примере витамина С (аскорбиновой кислоты), который может вызывать дефицит меди, особенно при повышенном потреблении витамина С. Многочисленны взаимные положительные эффекты между витаминами и микронутриентами. Витамины А и С способствуют (хотя и в небольшой степени) лучшему усвоению железа, а витамин С - еще и хрома. Подобных отрицательных взаимодействий можно избежать при применении специальных витаминно-минеральных комплексов с отдельным содержанием витаминов и микроэлементов и с учетом их совместимости (Алфавит Мамино здоровье - для беременных и кормящих женщин, Алфавит Детский сад - для детей 3-7 лет, Алфавит Школьник - для детей 7-14 лет).

Профилактика дефицита железа и других микроэлементов у практически здоровых детей с помощью пищевых продуктов является одним из основных и безопасных способов. С целью оценки рационального питания и выявления группы риска по дефициту микроэлементов среди детей школьного возраста, нами разработана таблица подсчета баллов пищевого рациона (табл. 42).

По таблице суточный пищевой рацион считается в баллах – за каждый ответ «Да». При сумме баллов по 10 пунктам суточного рациона питание детей оцениваются: 10 – отлично; 8-9 – хорошо, 4-7 – удовлетворительно; 3 и менее – рискованное. Дети, получившие баллы от 5 и менее относятся к группе риска по дефициту микроэлементов и витаминов, и они подлежат к дальнейшему обследованию, а также целенаправленной профилактике или коррекции.

Основные принципы профилактики микроэлементозов у детей

Для целей массовой профилактики микроэлементозов, обусловленных дефицитом железа, предлагаются нижеследующие основополагающие принципы:

а) периодический мониторинг статуса железа в организме детей школьного возраста;

б) рационализация питания у детей школьного возраста, с помощью диет, включающих продукты, достаточно содержащие железо и другие микроэлементы;

в) использование комбинированных медикаментозных препаратов железа, цинка, меди, кобальта, марганца в профилактических дозах у детей;

г) включение образовательного элемента системы профилактики, включающего разъяснительную работу по вопросам борьбы с дефицитом железа.

Таблица 42

Таблица подсчета баллов пищевого рациона детям школьного возраста

Ф.И.О. _____ Возр. _____ Адрес: _____
Дата обл. _____

№	Суточный рацион	Состав продукта	Отв е т	Балл ы
1	4-5 порций, хлеб и злаковые, картофель? (300-350 г)	1 кусок хлеба, булочка (30-40 г), ½ чашки варёной, рисовой или гречневой каши, ½ чашки варёных макаронных изделий, 1 баранка 1-2 картофелины.		2
2	4-5 порций овощей и фруктов	150 мл фруктового или овощного сока, около 100 г варёных или свежих овощей, 1 чашка зеленых овощей - салат, капуста, 1 помидор фрукты - 1 яблоко, груша, персики, 1-2 чашки свежих ягод, консервированных или варёных фруктов.		2
3	2-3 порций, молоко и молокопродукты	1 стакан молока, 1 стакан кефира, 40 г сыра 50 г сметаны.		1
4	2 порции, мясо и мясозаменители	60-70 г приготовленного мяса или рыбы, 2 яйца, 1 чашка варёных бобов, около 100 г орехов.		2
5	2 порции, жиры и сладости	1 чайная ложка масла, маргарина 1 ч.л. постного масла, 1 стол. л. майонеза, 3 ч.л. сахара, 1 ч.л. меда или джема, 1 батончик шоколада, 1-2 куска торта.		0,5
6	Разнообразные продукты питания из каждой пищевой группы			0,5
7	Хотя бы 2 порции свежих овощей			0,5
8	Хотя бы 1 порция свежих фруктов			0,5
9	В основном питатель-ные перекусы			0,5
10	В основном нежирная пища			0,5

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Строчкова Л.С. Принципы классификации заболеваний биогеохимической природы. //Архив патологии. М, - 1983. - №9. - С.2-11.
2. Авцын А.П. Недостаточность эссенциальных микроэлементов и ее проявления в патологии. //Архив патологии. М, - 1990. - вып.3. - С.3-8.
3. Аманов И.И. Клинико-патогенетические аспекты микроэлементного нарушения организма у беременных с ЖДА и эутиреоидным зобом.: Дисс. ... док.мед.наук. - Т.ашкент, 2005. - 247 с.
4. Асадов Д.А., Сабиров Д.М. и др. Клиническое руководство по скринингу, профилактике и лечению железодефицитной анемии. //Вестник врача общей практики. Ташкент, - 2005. - №1. - С.19-29.
5. Бахрамов С.М., Фарманкулов Х.К., Джуманиязова Х.Р. и др. Организация массового гемоглобинового оздоровления населения Узбекской ССР. //Мед. журнал Узбекистана. Ташкент, - 1993. - №3. - С.7-10.
6. Бахрамов С.М., Фармонкулов Х.К. Темир танкислиги камконликлари. // Узбекистон тиббиёт журнали. Ташкент, - 1999. - №6. – Б.13-20.
7. Бахрамов С.М., Бугланов А.А. и др. Современные аспекты ранней диагностики, профилактики и лечения железодефицитных состояний. //Актуальные вопросы современной гематологии и трансфузиологии. Сборник научных трудов. I съезда гематологов и трансфузиологов Узбекистана. – Ташкент, - 2004. - С 5-10.
8. Бахрамов С.М., Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Арипов А.Н. Стандартизация метода опре деления уровня чемоги обина крови в лечебно профилактических учреждениях Республики Узбекистан... Мед.журнал Узбекистана. Ташкент, 2008. №1.
9. Белошевский В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. В. – 2000
10. Бугланов А.А. Метаболизм железа и металлопротеиды // Вопросы мед. химии – 1988 -№3 – с. 2-7
11. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // Гематология и трансфузиология. – 1991. - №9. – с.36-37
12. Бугланов А.А., Маматхонов О.А., Худайбергенов О.К., Хайитов Б.А. Молекулярные аспекты феррокинетики // Журнал теоретической и клинической медицины – 2001. - №2. – с.44-48
13. Бугланов А.А., Расулов С.К. и др. Современная лабораторная диагностика железодефицитных состояний. - Методические рекомендации. - Т. - 2001. - 19 с.
14. Бугланов А.А., Расулов С.К., Тураев А.Т. и др. Феррокинетика и дефицит железа у детей // Методические рекомендации. – Ташкент, – 2002.
15. Бугланов А.А., Расулов С.К., Маматханов О.А., Хайитов Б.А., Назаров К.Д. Эффективность применения ферропрепарата Тардиферон в педиатрической практике при лечении железодефицитной анемии. //MEDIKAL EXPRESS. Центральназиатский медицинский журнал для практикующих врачей. Т. - 2003. - №4(483). - С.26-27.
16. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. - М.: Ньюдиамед. - 2001. - С.36-94.

17. Волков В.С., Кириленко Н.П. О вегетативно-соматических нарушениях у больных железодефицитной анемией. //Гематология и трансфузиология. М., - 1999. - т.44, №3. - С.43-44.
18. Виноградов А.П. Биогеохимические провинции //Труды юбилейной сессии, посвященной 100-летию со дня рождения В.В.Докучаева. – Л., 1983.-С.36-37.
19. ВОЗ Объединенный комитет (ЮНИСЕФ) по политике здравоохранения //30-я сессия (30-31 янв.). - Женева 1995. - С.8.
20. ВОЗ. Кормление и питание грудных детей и детей раннего возраста. //Методические рекомендации для Европейского региона ВОЗ с особым акцентом на республики бывшего Советского Союза. //ВОЗ. Европейская серия Дания. - 2001. – 369 с.
21. Грабеклис А.Р., Велданова М.В. и др. Распространенность алиментарных дефицитов микронутриентов у жительниц г. Москвы. //Материалы IV всероссийской научно-практической конф. участников программы «Родник здоровья». Москва. (18 апр.) 2003. - С.41-42.
22. Головень А.А. Метаболические и иммунные процессы в патогенезе железодефицитной анемии и его осложнения.: Автореф. дисс. ... док.мед.наук. – Санкт-Петербург, 1992. - 32 с.
23. Глобин В.И. Инякова Н.В. и др. Распространенность и вероятность перехода дефицита железа в анемию у детей школьного возраста = Prevalence and probability of iron deficiency transformation to anemia in schoolchildren. //Гематология и трансфузиология. М, - 2001. - т.46. - №6. - С.7-18.
24. Давронов М.Э., Фармонкулов Х.К. Усмирлар темир танкислиги камконлигини аниклаш ва даволашда ферростатус, микроэлементлар ахамияти. //Сб. научных трудов научно-практической конференции «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии. Т. - 2005. - С.142.
25. Дворецкий Л.И., Воробьев П.А Дифференциальный диагноз и лечение при анемическом синдроме. – М, -1994.- 87 с.
26. Демихов В.Г. Морщакова Е.Ф. и др. Распространенность и вероятность перехода дефицита железа в анемию у детей школьного возраста. //Гематология и трансфузиология. 2001. – Т.46, №6.- С.17-18.
27. Дворецкий Л.И. Железодефицитные анемии //Русский медицинский журнал. – 1997, - №5(19). – С.12, 34-42.
28. Дж.Эмсли. Элементы. -М., -993. С. 64-65.
29. Жаворонков А.А., Кудрин А.В. Микроэлементы и естественная киллерная активность//Архив патологии. - 1996. - №6. - С.65-69.
30. Захарова И.И, Коровина Н.А. и др. Современные аспекты диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей. //Вопросы современной педиатрии. - 2002. - т.1. - №1.
31. Зербино Д.Д. Экологическая патология и экологическая нозология: новое направление в медицине. //Архив патологии. М, - 1996. - №3.- С.10-15.
32. Казюкова Т.В. Показатели феррокинетики при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей раннего возраста. //Педиатрия. М, - 2004. - №3. - С.42-48.
33. Каримов Х.Я., Сулейманова Д.Н. Профилактика дефицита железа в Республике Узбекистан. Ташкент, 2010. -С.101.
34. Кирсанов А.И., Долгодворов А.Ф., Леонтьев В.Г. и др. Концентрации химических элементов в разных биологических средах человека. //Клиническая лабораторная диагностика. - М, 2001.- №3. - С 16-20.
35. Климкович Н.Н., Козарезова Т.И. и др. Экология и железодефицитные

анемии у детей Республики Беларусь. //Педиатрия. - М, 1998. - №2. - С.59-62.

36. Ковалева Л. Г. Железодефицитная анемия. //Врач. - М, 2001. - №12. - С.4-9.

37. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Заплатников А.Л, Малова Н.Е. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у детей. *Consillium medicum*", 2008, Приложение "Педиатрия", № 1, с. 103-108

38. Кудрин А.В. Микроэлементозы человека. //Международный медицинский журнал. - М, 1998. - №11-12. – С.1000-1006.

39. Малова Н.Е., Коровина Н.А. и др. Эффективность применения комплекса гидроксида железа (III) с полимальтозой (феррум лек) при железодефицитных состояниях у детей раннего возраста. //Педиатрия. - М, 2002. - №6. - С.67-72.

40. Маймулов В.Г., Нагорный С.В., Шабров А.В. Основы системного анализа в эколого-гигиенических исследованиях. СПб: СПб ГМА им. И.И. Мечникова. - М,2000. – 342 с.

41. Мамукова Ю.И., Коган А. и др. Трансферриновые рецепторы и значение их определения при анемиях разной этиологии. //Клиническая лабораторная диагностика. - М, 2002. - №10. - С.14.

42. Мжельская Т.И., Ларский Э.Г. Исследование содержания микроэлементов и ферментов в волосах как новый подход к изучению метаболизма на тканевом уровне (обзор). //Лабораторное дело. - М, 1983. №1.- С.3-10.

43. Нетребенко О.К. Микроэлементы в питании грудных детей. //Российский педиатрический журнал. - М, 1999. - №4. - С.7-9.

44. Павлов А.Д., Моршакова Е.Ф. Метаболизм железа и его регуляция // Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей – -М, 2001. – с.7-24.

45. Петров В.Н. Железодефицитные состояния. //Микроэлементозы человека: Всесоюзный симпозиум М., 1989. – С. 32.

46. Расулов С.К., Бахрамов С.М. Клинический патоморфоз железодефицитных анемий у детей (по материалам Зарафшанской долины). //Проблемы биологии и медицины. - М, 2001. - №3(20). - С.44-47.

47. Расулов С.К. Анализ заболеваемости детей анемией по Самаркандскому вилояту. //Вестник врача общей практики. - М, 2002. - №1. - С.141-143.

48. Расулов С.К., Бахрамов С.М. Оценка некоторых методов определения гемоглобина у здоровых учащихся 11-14 лет //Мед.журнал Узбекистана. Ташкент, 2002. - №5-6. - С.49-50.

49. Расулов С.К., Бахрамов С.М., Жук Л.И., Калменов Г.Т. Содержание железа и меди в продуктах традиционного питания населения Узбекистана //Проблемы гематологии и переливания крови. -М, 2002.- № 1. - С.73.

50. Расулов С.К. Биогеохимические особенности содержания микроэлементов (железа, цинка, меди, кобальта, марганца) в волосах у здоровых детей Зарафшанской долины Республики Узбекистан: Сб. научных трудов посвященный юбилею проф. С.М.Бахрамова. -Ташкент, 2003. - С.27-29.

51. Расулов С.К. Лечение железодефицитного микроэлементоза комбинированным препаратом Тотема. Болалар пульмонологиясининг минтақавий хусусиятлари: проф. И.Т.Саломовнинг 65 йиллик юбилей анжуман мақолалар тўплами. -Самарқанд, 2004. – Б.111-114.

52. Расулов С.К. Диагностические аспекты железодефицитных состояний у детей Республики Узбекистан. Новое в гематологии и трансфузиологии: Международный научно-практический рецензируемый сборник. –Киев, 2005. – Вып.3. - С.155-159.
53. Расулов С.К. Микроэлементозы у детей. Методические рекомендации. Ташкент, 2004. - 16 с.
54. Расулов С.К., Бугланов А.А., Маматхонов О.А., Маликова Г.Б. Гомеостаз железа в организме на уровне абсорбции, транспорта и депонирования. //Вестник врача общей практики. - М, 2004. - №2. – С.71-77.
55. Расулов С.К. Микроэлементозы у детей: вопросы рационального питания. //Проблемы биологии и медицины. - М, 2005. - №3. - С.137-139.
56. Расулов С.К., Бахрамов С.М., Саломов И.Т. Клиническая классификация микроэлементозов у детей. Методические рекомендации. Ташкент, 2005. – 14 с.
57. Расулов С.К. Диагностические аспекты железодефицитных состояний у детей Республики Узбекистан. Новое в гематологии и трансфузиологии: Международный научно-практический рецензируемый сборник. –Киев, 2005. Выпуск 3. -С. 155-159.
58. Расулов С.К. Клиническая классификация микроэлементозов у детей. Международный научно-практический рецензируемый сборник. Новое в гематологии и трансфузиологии. Выпуск 8. –Киев: Ивоно-Франковск. 2008. -С. 69-74
59. Роговский Ю.В., Данильченко С.Н. и др. Определение содержания микроэлементов в сыворотке крови методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией. //Клиническая лабораторная диагностика. - М, 1997. - №9. - С.24-33.
60. Ревич Б.А. Активационный анализ в охране окружающей среды. //Доклады и сообщения. – Дубна, 1994. – С.486-518.
61. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Анемии у детей: диагностика и лечение. - М.: Медицина, 2000. -47 с.
62. Румянцев А.Г. Роль дефицита железа в структуре расстройств здоровья у детей // Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей. – М, 2001. – с.25-35
63. Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н. Болезни перегрузки железом. – М, 2004. – с.18
64. Садыкова С.С. Иммунореактивность организма детей при ЖДА.: Автореф. дисс. ... канд.мед.наук., Ташкент, 1993. – 22 с.
65. Салихов Т.А., Бугланов А.А. Трансферрин в метаболизме железа // Химия природных соединений. – 1994. - №2. – с.139-157
66. Самсыгина Г.А. Железодефицитные анемии у детей: профилактика и лечение. //Лечащий врач. - 2001. - №5-6. - С.62-65.
67. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечения) Практическое руководство для врачей и студентов медицинских ВУЗов. – М., 1997. - 35 с.
68. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) - М., 1999. - С.29-32.
69. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). Практическое руководство для врачей и студентов медицинских вузов. -М.: КМК. - 2001. - 2-е изд. - 96 с.

70. Сметанина Н.С., Токарев Ю.Н. Хелаторная терапия при вторичной (посттрансфузионной) перегрузки железом // Гематология и трансфузиология. - М, 1999. – т. 44. - №5. – с.44-46
71. Сулейманова Д.Н., Селвендрон Д., Хасенова Г.Х. и др. Частота желездефицитной анемии у школьников г.Ташкента. //Актуальные вопросы современ. гематологии и гематрансфузиол. Сб. науч. труд. -Ташкент, 2000. – С.52-57.
72. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. //Диалектика биосферы и нообиосферы. Т.1., Т.2. -М.: Гелиос АРВ. - 1999. - 410 с.
73. Транковская Л.В., Лучанинова В.Н. и др. Содержание микроэлементов в волосах детей современного крупного промышленного города. //Российский педиатрический журнал. - М, 2004. - №5. - С.59-61.
74. Тураев А.Т., Таджиева Э.А., Абдуллаев Ф. Содержания микроэлементов в крови и волосах у детей с желездефицитной анемией. //Сб.науч.труд. -Т., 1985. – С.58-60.
75. Человек. Медико-биологические данные. М.: Медицина. -1977.496 с.
76. Шабалов Н.П. Детские болезни. Санкт-Петербург, 2001. – С.126.
77. Шайхова Г.И. Значение железа при алиментарных заболеваниях. //Медицинский журнал Узбекистана. Ташкент, 1990. - №2. - 59-61 с.
78. Шакиева Р.А., Джубаниязова Г.Б., Сахиева С.С. Ежедневное назначение препаратов железа – эффективный метод профилактики и лечения ЖДА. - Метод. рекомендации. – Ташкент, 2001. – 14 с.
79. Шустов В.Я. Микроэлементы в гематологии. – М., 1967. 78 с.
80. Щеплягина Л.А., Легонькова Т.И. Эффективность применения витаминно-минерального комплекса у детей из семей со средним социальным статусом //Педиатрия. - 2005. – Т.07. - №2. – С.1-8.
81. Юдина Т.И., Белякова В.А., Белова Е.В. и др. Желездефицитное состояние у детей школьного возраста. //Вопросы охраны материнства и детства. - 1991. - №5. - С.25-26.
82. Andrews N.C. Iron metabolism and absorption // Rev. Clin. Exp. Hematol. – 2000 – v. 4. – p. 283-301
83. Bomfeld A.V., Munro H.N. Transferrin and its reseptor. Their roles in cell function // Hepatology. – 1985. – v.5. – p.870-875
84. De Maeyer E.M., Dallman P., Gurney J.M., Hallberg L. et al. Preventiny and controlling iron deficiency anemia through primary help care // WHO – Geneva. – 1980
85. Zhuk L.I., Kist A.A. Hmnan Hair Neutron Activation Analysis: Analysis on population Level, Mapping. // Czechoslovak journal of physics, V.49 (1999). P. 68-72.
86. Zhuk L.I. Danilova E.A. et al. Human hair composition in environment monitoring and mapping.// Kliwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands. 2001. P.217-225.
87. Fairwenther – Tait S.J. Bioavailability of iron // Iron interventions for child survival // Ed. P. Nestel. London United Kingdom. – 1995.-p.13-18
88. Feelders R.A. Kuiper – Kramen E.P., Van Eijk H.G. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors // Clin. Chem. Lab. Med. – 1999. – v.1. – p.1-10
89. Kataghiorghes G.J. Human ferrokinetic // Curr. Top. Molec. Pharmacel. – 1993. – v.1. – p.189-211
90. Khan A.S., Shah S.A. Iron deficient children and significance of serum ferritin. //J. Pak. Med. Assoc. 2005 Oct. V.55(10). P.420-3.

91. Marx J.J.M., van Asbek B.C. Molecular aspects of iron kinetics // *Acta haematol.* – 1996. – v.55. – p.49-62
92. Perewusnig K.G., Huch R., Huch A., Breymann L. Парентеральная железотерапия в акушерстве 8-летняя практика применения железо – сахарозного комплекса // *British. J. Nutr.* – 2002. – v.88. – p.3-10
93. Ponka P. Cellular iron metabolism // *Kidney Int. Suppl.* – 1999. – v.69. – p.2-11
94. Pollak S. Receptor – mediated iron uptake and intracellular iron transport // *Amer. J. Hematol.* – 1992. – v.39. – p.113-118
95. Punnonen K., Irjala K., Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency // *Blood.* – 1997. – v.89. – p.1052-1057
96. Skikne B., Baynes R.D. Iron absorption. In iron metabolism in health and disease. Brock J.H., Holliday J.W. Pippard M.J. and Powell L.W. (ed.) London. – 1994. – p.151-188
97. Umreit J.H., Conrael M.D., Moore E.G. et al. Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin / paraferriin paradigm // *Seminars in Hematology.* – 1998. – v.35. – p.13-26
98. Vernet M. The transferrin receptor: its role in iron metabolism and its diagnosis vtitity // *Ann. Biol. Chem.* – 1999. – v.57. – p.9-18
99. Worwood M. Ferritin in human tissues and serum // *Clin. Hematol.* – 1982. – v.2. – p.275-207

Оглавление

Введение	(Бахрамов С.М)	3
Глава 1.	ПОНЯТИЕ О МИКРОЭЛЕМЕНТОЗАХ (Расулов С.К, Бахрамов С.М).....	6
1.1.	Определение терминологии – микроэлементоз, макро-, микро-, биоэлементы	6
1.2.	Диагностика и классификация микроэлементозов.....	8
1.3.	Современные представления о железодефицитном микроэлементозе.....	20
Глава 2.	СОДЕРЖАНИЕ ЖЕЛЕЗА В СУБСТРАТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ (Расулов С.К, Бахрамов С.М.).....	29
2.1.	Физико-химические свойства железа.....	31
2.2.	Содержание железа в пищевых продуктах	34
Глава 3.	БИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ОБМЕН ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ (Бугланов А.А,Калменов Г.Т.).....	38
3.1.	Биологическая роль железа.....	38
3.2.	Кинетика обмена железа.....	45
3.3.	Гомеостаз железа в организме.....	47
3.4.	Физиологические константы содержания железа в биосредах у детей.....	57
Глава 4.	НОВЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТОЗА У ДЕТЕЙ (Расулов С. К, Бугланов А.А.).....	60
4.1.	Ранняя диагностика дефицита железа.....	60
4.2.	Сравнительная оценка некоторых методов определения концентрации гемоглобина в клинической практике.....	62
4.3.	Способ диагностики патологий обмена железа.....	66
4.4.	Депонированный фонд железа - методы его определения.....	72
4.5.	Функциональный костномозговой фонд железа-методы его определения.....	76
Глава 5.	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ И ПРИЧИНЫ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ(Расулов С.К, БахрамовС.М.).....	80
5.1.	Частота встречаемости железодефицитных состояний у детей	80
5.2.	Основные причины дефицита железа у детей.....	90
Глава 6	ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗО- ДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (Расулов С.К.).....	94
6.1.	Клинико-гематологическая характеристика железодефицита у детей школьного возраста.....	94
6.2.	Особенности клинико-гематологических проявлений дефицита меди у детей, ассоциированного с железодефицит- ными состояниями у детей.....	105

Глава 7.	ЭФФЕКТИВНЫЕ СПОСОБЫ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗО- ДЕФИЦИТНОГО МИКРОЭЛЕМЕНТОЗА У ДЕТЕЙ (Расулов С.К.).....	109
71.	Принципы коррекции дефицита железа.....	109
7.2.	Изучение сравнительной эффективности ряда антианеми- ческих железосодержащих препаратов при железодефицит- ных анемиях у детей.....	119
7.3.	Применение препарата Тотема в лечении железодефицит- ной анемии, ассоциированной с медь- и марганецдефицит- ными микроэлементами у детей	123
Глава 8.	ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ (Расулов С.К.).....	127
	Профилактика железодефицитных состояний в группах риска.....	127
	СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ОСНОВНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:.....	132

**САЙДУЛЛО КУРБАНОВИЧ РАСУЛОВ,
САИДЖАЛОЛ МАХМУДОВИЧ БАХРАМОВ,
ГАБИТ ТУЙЧИЕВИЧ КАЛМЕНОВ,
АНАТОЛИЙ АЮШЕВИЧ БУГЛАНОВ**

**ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЙ
МИКРОЭЛЕМЕНТОЗ У ДЕТЕЙ**

Монография

Мухаррир

Қ.Мелиев

Мусаххих

М.Абдуллаева

Тех.мухаррир

З.Мелиев

*2010-йил 10-октябрда оригинал-макетдан
босишга рухсат этилди. Бичими 60x84/ 1,16. "Times New Roman" гарнитураси.
Офсет қоғози. Офсет босма усулида босилди. Шартли босма табағи 6,9.
Наширёт ҳисоб табағи 9. Адади 500 нусха. 032-бўйртма.*

*СамДУ босмаҳонасида чоп этилди.
140104, Самарқанд ш., Университет хиёбони, 15.*