

С.В. Супрун
В.К. Козлов

АНЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

(клинико-патогенетические аспекты, исходы)



Хабаровск
2013

ХАБАРОВСКИЙ ФИЛИАЛ
ФГБУ «ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ ДЫХАНИЯ»
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАМН –
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

С.В. Супрун, В.К. Козлов

**АНЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ
ЖЕНЩИН**
(клинико-патогенетические аспекты, исходы)

Хабаровск

2013

УДК 616.155.194:618.3]-06:616-053.2

ББК 5.5.57.1

С89

Авторы:

Супрун С.В. – доктор мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии ХФ ФГБУ "ДНЦ ФПД" СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства;

Козлов В.К. – член-корр. РАМН, доктор мед. наук, проф., директор ФГБУ ДНЦ ФПД СО РАМН - НИИ охраны материнства и детства.

Анемические состояния у беременных женщин (клинико-патогенетические аспекты, исходы) / С.В. Супрун, В.К. Козлов/; Хабаровский филиал ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства. – Хабаровск: Издательский дом «Арно», 2013. – 305 с.

ISBN 978-5-91686-028-3

Рецензенты – член-корр. РАМН, профессор, д.м.н. В.Т.Манчук
профессор, д.м.н., заслуж. врач РФ Г.В.Чижова

В монографии представлен анализ частоты и структуры анемий у беременных женщин Приамурья. С современных позиций рассмотрены и дополнены некоторые патогенетические аспекты формирования анемических состояний. Дана оценка функционального состояния периферического звена эритрона, выявлены морфологические особенности эритроцитов у беременных женщин в зависимости от характера анемических состояний. Определено своеобразие путей трансформации эритроцитарных клеток у беременных женщин Приамурья с учетом преморбидного фона, микроэлементного и свободно-радикального дисбаланса в организме. Разработана и предложена программа диагностики и оптимизации научно-обоснованных профилактических и лечебных мероприятий антенатальной охраны плода при анемических состояниях у беременных женщин. Дана медико-социальная оценка эффективности профилактических и лечебных мероприятий, исходов беременности. Создана медико-математическая модель прогнозирования формирования ряда соматической патологии у детей грудного возраста с учетом данных обследования их матери во время беременности.

Монография предназначена для акушеров-гинекологов, педиатров, гематологов, терапевтов, научных сотрудников, клинических ординаторов, врачей-стажеров, студентов медицинских ВУЗов.

ISBN 978-5-91686-028-3

© С.В. Супрун, В.К. Козлов, 2013

Содержание

Введение.....	6
<u>Глава 1</u> Некоторые эколого-демографические аспекты состояния здоровья беременных женщин и детей.....	9
1.1 Биогеохимические особенности региона проживания и их значение в развитии анемических состояний ..	17
1.2 Динамика состояния здоровья беременных женщин и детей, проживающих в условиях микроэлементного дисбаланса	20
1.3 Структура анемических состояний у беременных женщин Приамурья.....	28
<u>Глава 2</u> Клинико-лабораторная характеристика функционального состояния периферического звена эритрона у беременных женщин	38
2.1 Современные аспекты функционального состояния эритрона.....	38
2.2 Клиническая характеристика течения различных форм анемических состояний у беременных женщин.....	39
2.3 Показатели гемограммы у женщин при беременности.....	45
2.4 Особенности трансформации эритроцитов в период гестации.....	71
2.5 Метаболизм железа в организме	83
<u>Глава 3</u> Роль микроэлементного дисбаланса в формировании анемических состояний	106
3.1 Микроэлементозы и их значение при беременности	106
3.2 Недостаточность йода и функциональное состояние щитовидной железы у беременных женщин с анемией	145
3.3 Трансформация эритроцитов у беременных женщин с учетом влияния микроэлементного дисбаланса	160

<u>Глава 4</u> Свободно-радикальные процессы и анемические состояния	167
4.1 Показатели свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты у беременных женщин крупного промышленного центра.....	179
<u>Глава 5</u> Оценка эффективности этиопатогенетической терапии при дефицитных анемических состояниях у беременных женщин	185
5.1 Оценка клинической эффективности	187
5.2 Оценка фармако-экономической эффективности	197
5.3 Оценка социальной эффективности.....	199
<u>Глава 6</u> Прогноз и оценка состояния здоровья детей, рожденных от женщин, перенесших анемический синдром во время беременности	202
6.1 Определение информативности показателей эритрона у беременных женщин и прогностические расчеты риска реализации патологии у детей	203
6.2 Оценка здоровья детей раннего возраста в зависимости от патогенетических форм анемических состояний во время беременности.....	211
<u>Заключение</u>	230
Приложения.....	260
Список литературы.....	264

УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ

АКМ – активные кислородные метаболиты
АОЗ – антиоксидантная защита
АРХ – аномально расположенная хорда
 β -ЛП – β -липопротеиды
ДТС – дисплазия тазобедренных суставов
ЖДА – железодефицитная анемия
ЖДС – железодефицитные состояния
ЖНС – железонасыщенные состояния
ИБП – интегральный балльный показатель
ИТ – индекс трансформации
ИФА – иммуноферментный анализ
ЙДС – йоддефицитные состояния
КНТ – коэффициент насыщения трансферрина
Кчм – коэффициент чувствительности к металлам
ЛАС – латентное анемическое состояние
ЛДЖ – латентный дефицит железа
ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность
МНС – среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
МСV – средний объем эритроцитов
МЭ – микроэлемент
НСГ – нейросонограмма
НОО – незаращение овального окна
ОЖСС – общая железосвязывающая способность
ПДК – предельно допустимые концентрации
ПКТ – показатель компенсаторной трансформации
ППНС – перинатальное поражение нервной системы
ПСМ – показатель стабильности мембран
САА – сидероахрестическая анемия
СРО – свободно-радикальное окисление
СПР – свободно-радикальные процессы
СТД – соединительнотканная дисплазия
сТ4 – свободный Т4
Т3 – трийодтиронин
Т4 – общий тироксин
ТТГ – тиреотропин
ФЭЭ – фармако-экономическая эффективность
ХМЛ – хемилюминесцентный
ЩЖ – щитовидная железа
НПР – нервно-психическое развитие

ВВЕДЕНИЕ

Состояние здоровья женщин и детей является барометром социального благополучия общества в настоящем и будущем. Течение беременности и родов в большей мере определяет рождение здорового или больного ребенка. При сохраняющейся высокой заболеваемости экстрагенитальной патологией во время беременности серьезной проблемой в акушерстве и как ее следствие в педиатрии остается проблема анемических состояний, как наиболее часто встречающихся у беременных женщин, [65, 66, 202, 244]. В связи с этим большое внимание в данной работе было уделено состоянию здоровья женщины во время беременности и ее течению.

По данным Хабаровского краевого статистического управления [165, 172, 173] за последние 22 года отмечается рост частоты анемий у беременных женщин почти в 2 раза: в 1991 г. – 18 %, в 2012 г. – 34,7%. Частота анемий, осложнивших роды, увеличилась в 3,8 раза: 1991 г. – 55,4‰ (на 1000 родов), 2012 г. – 211,8‰. Это означает, что большинство родившихся детей внутриутробно страдают от гипоксического синдрома. Несмотря на высокую частоту анемических состояний во время беременности и осложнивших роды, проведенные лечебные мероприятия дали определенные результаты, что выразилось в снижении кривой показателей частоты анемий у детей первого года жизни в 1,6 раз. Однако, в ходе проведенного анализа заболеваемости анемией в других возрастных категориях детей на примере г. Хабаровска выявлено отсутствие стабильной тенденций к снижению в возрасте до 17 лет с некоторым повышением в последние годы, что подтверждает важность изучения данной проблемы.

По литературным данным беременность достаточно часто сопровождается анемическим синдромом, преимущественно железодефицитной формой (ЖДА). Разные авторы дают различный процент ЖДА у беременных от 20 до 70-90 % [18, 54, 55, 70, 84, 119, 241, 345, 404]. Такие разночтливые данные

свидетельствуют о различных причинах анемических состояний в разных регионах проживания.

Приамурье имеет свою биогеохимическую характеристику, связанную с наличием природных зон рудоконцентраций микроэлементов, в том числе эссенциальных, в сочетании с их вторичными ареалами и потоками рассеивания вследствие трансгрессии загрязнителей с водой и воздухом. Основной особенностью Приамурского региона является повышенные содержания железа, марганца и недостаток йода, селена в окружающей среде. В результате техногенного загрязнения отмечается превышение ПДК таких микроэлементов как цинк, медь, кадмий, свинец, ртуть, бериллий, никель, хром и др. [61, 109, 127, 163, 164]. Естественно предположить, что вышеуказанное экологическое своеобразие региона сказывается на функциональном состоянии ряда органов и систем организма, особенно у критических групп населения – беременных женщин, детей раннего возраста [181, 214, 216, 221, 285, 287, 288]. Остается малоизученным вопрос о патогенезе анемических состояний в регионах с повышенным содержанием железа. Возникающие при беременности микроэлементные дисбалансные изменения могут приводить к токсическому действию даже эссенциальных элементов (железо, свинец, ртуть, никель, кадмий и др.).

Система красной крови наиболее чувствительна к нарушениям микроэлементного статуса в организме человека. Их влияние на плод и новорожденного усиливается в связи со способностью плаценты кумулировать микроэлементы. В дальнейшем обеспеченность ими происходит непосредственно через молоко матери, как основной путь поступления к ребенку раннего возраста [2, 98, 99, 111, 122, 146, 179, 223, 230]. Известно, например, что дефицит йода в окружающей среде приводит к йоддефицитным заболеваниям (ЙДЗ), спектр которых достаточно широк и выражается патологией щитовидной железы, анемией, нарушением репродуктивной функции. Анемическое

состояние является довольно частым и серьезным осложнением беременности при различных нарушениях функций щитовидной железы [21, 38, 93, 108, 280, 281]. Результатом дефицита селена, избытка железа в окружающей среде, следовательно, и в организме человека, может быть дестабилизация мембран клеток через нарушения преимущественно липидно-белковых структур, свободно-радикального окисления (СРО), его составной части - глутатионовой системы, в общем (щитовидная железа, почки, т.д.) и эритроцитов, в частности [45, 46, 47, 56, 168, 185, 211, 212]. Даже минимальные изменения могут привести к дисфункции мембран эритроцитов, развитию гипоксии и соответственно анемического синдрома.

Таким образом, своеобразие комплекса факторов природной среды может быть одной из причин формирования анемических состояний у беременных женщин и детей. Наличие дисбалансных состояний нарушает функционирование системы эритрона в результате интегрального воздействия факторов внешней среды, которые реализуются через изменения компенсаторно-приспособительных реакций.

Несмотря на историческую давность и многообразие подходов к изучению проблем, связанных с анемическими состояниями, отмечается не только рост данного заболевания, но и малая эффективность традиционных схем лечения. Большое внимание уделяется преимущественно железодефицитным анемиям различной этиологии. Крайне редко и разрозненно встречаются исследования, проводимые с учетом экологических аспектов и биогеохимических особенностей регионов проживания. Дефицит таких эссенциальных микроэлементов как йод, селен, избыток марганца, цинка, железа и дисбаланс других элементов, прямо или косвенно влияющих на эритропоэз, позволяют предположить сложный механизм нарушения гемоглобинообразования, приводящего к гипоксии клеток у беременных женщин и плода за счет изменений клеточных мембран, СРО, гормонального и витаминного статуса крови.

В акушерско-педиатрической практике широко используются различные препараты железа для коррекции анемий. Учитывая полиэтиологичность развития анемических состояний в условиях конкретной экосистемы (Приамурья), изучение некоторых этиопатогенетических факторов позволили обосновать необходимость дополнительной диагностики и коррекции выявленных нарушений, выработать четкие показания для комплексного лечения и профилактики анемических состояний у беременных женщин и таким образом улучшить состояние здоровья их детей.

ГЛАВА 1. НЕКОТОРЫЕ ЭКОЛОГО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ

В последние десятилетия перед человечеством встали глобальные проблемы: социально-экономические, демографические и экологические. Это не могло не сказаться на состоянии здоровья населения, сохранении генофонда и восстановлении репродуктивного потенциала нации. Как отметил в своем докладе директор НЦЗД РАМН академик РАН и РАМН А.Баранов (2012), «главный вызов для педиатрической науки и практики – это неблагоприятная демографическая ситуация: число детей за 20 лет снизилось с 44,5 до 25 млн, а в структуре населения их доля уменьшилась с 30 до 18%». В связи с этим особое внимание следует уделять женщинам детородного возраста, беременным и детям.

В состоянии здоровья детей и подростков сформировались устойчивые негативные тенденции, которые выражаются в росте распространенности факторов риска формирования нарушения здоровья, увеличении заболеваемости и инвалидности [207, 272, 295]. Наиболее полными и показательными до настоящего времени следует считать данные Всероссийской диспансеризации 2002 года [81], где

доля здоровых детей до 1 года составила 29%. К 3-м годам жизни удельный вес здоровых детей увеличился до 39,6%. В дальнейшем их количество постепенно снижалось вплоть до 14 лет и составило 27,5%. Только 32,1% детей в стране признаны здоровыми (1 группа здоровья), 51,7% имеют функциональные отклонения (2 группа здоровья), 16,2% - хронические заболевания (3, 4, 5 группы здоровья). Десятилетний период (1992-2002 гг.) в России характеризовался ростом распространенности хронических заболеваний у детей. Заболеваемость детей в возрасте до 14 лет (заболевания с впервые установленным диагнозом) выросла в 1,4 раза или на 42,5% (1992 год – 105 130 на 100000 детей, 2002 год – 157597,5 на 100000 детей). Рост этого показателя связан как с истинным ухудшением состояния здоровья детей, так и с улучшением диагностики, повышением качества медицинского обслуживания [81].

Общая заболеваемость детей увеличилась практически по всем классам заболеваний, но самые высокие темпы роста наблюдались при болезнях костно-мышечной системы, системы кровообращения, крови и кроветворных органов, эндокринной и мочеполовой систем. С 1992 по 2002 годы в Российской Федерации заболеваемость болезнями крови и кроветворных органов среди детей от 0 до 15 лет возросла в 3,4 раза, а в возрасте от 15 до 18 лет – в 4,4 раза. Среди данной категории болезней 90% занимают анемии. Рост анемий в стране отмечен как у детей, так и у подростков, причем у подростков темпы роста заболеваемости выше. За период с 1992 по 2002 годы заболеваемость анемиями детей в возрасте 0-14 лет увеличилась в 4 раза, у подростков 15-18 лет - в 5,7 раза [81, 207].

Здоровье каждого поколения закладывается с момента зачатия. Перинатальный период является определяющим в формировании состояния здоровья во все последующие периоды жизни. Предупреждение заболеваний в детском возрасте следует начинать во внутриутробном периоде развития ребенка и даже

раньше, так как многие заболевания раннего неонатального периода у детей старшего возраста являются следствием патологии эмбриона и плода [51].

В настоящее время особое внимание уделяется вопросам по улучшению состояния здоровья беременных женщин, созданию оптимальных условий для материнства, сохранению здоровья женщины-матери. В соответствии с указами и постановлениями Президента РФ продолжается реализация и дальнейшая разработка федеральных программ безопасного материнства и укрепления здоровья детей [65]. Данная проблема представлена в документе «Стратегия развития медицинской науки в РФ на период до 2025 года» и на очередном выездном заседании президиума РАМН в Научном центре здоровья детей РАМН в рамках двух платформ «Педиатрия» и «Репродуктивное здоровье», определившие первостепенные направления научных исследований по снижению смертности и инвалидности детей, будущего поколения в целом [239]. Научная платформа «Педиатрия» подразумевает комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости новорожденных, в том числе с низкой массой тела при рождении; мониторинг и сохранение здоровья детей первого года жизни; раннее проведение реконструктивных и органосохраняющих вмешательств у детей, родившихся с пороками развития; оптимизацию вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у детей; совершенствование диагностики, лечения и медико-психолого-педагогической реабилитации детей с тяжелыми прогрессирующими, инвалидизирующими и жизнеугрожающими болезнями; формирование здорового подрастающего поколения. Однако данная платформа неразрывно связана и является продолжением научной платформы «Репродуктивное здоровье», цель которой – разработка и внедрение современных технологий, направленных на повышение качества медицинской помощи за счет ранней диагностики, профилактики и лечения наиболее значимых заболеваний в акушерстве, гинекологии и

неонатологии, сохранение и восстановление репродуктивного здоровья, повышение репродуктивного потенциала, снижение показателей заболеваемости и смертности.

Несмотря на достигнутые успехи в этом направлении, качество репродуктивного здоровья женщин в целом по стране оценено недостаточно удовлетворительным [66]. Отмечается отсутствие снижения удельного веса беременных женщин, страдающих анемией (41,7%); увеличение доли беременных женщин с заболеваниями мочеполовой системы (20,3%), поздними токсикозами (22,2%). Остаются высокими показатели заболеваемости, осложнившей течение родов и послеродового периода (анемией, болезнью кровообращения, мочеполовой системы и др.). Высокий уровень патологии у женщин является одной из значимых причин нарушения нормального развития плода, роста заболеваемости новорожденных и детей раннего возраста [192]. По официальным данным диспансеризации 2002 года частота анемий у беременных в сравнении с 1992 годом увеличилась в 3,3 раза (с 12,8 до 42,7%), заболеваний мочеполовой системы - в 3 раза (с 5,9% до 18,6%), токсикозов беременных - в 1,9 раза (с 11,2 до 21,9%). По статистическим данным только каждые третьи из всех родов – нормальные [81, 128]. Представленные данные показывают, что анемические состояния во время беременности остаются серьезной проблемой. По данным ВОЗ, частота анемии у беременных в разных странах мира колеблется от 21 до 80% по уровню гемоглобина и от 49 до 99% по уровню сывороточного железа. В 2004 году в России частота анемий при беременности соответствовала 41,7%, продолжала оставаться такой и в 2006 году – 41,6%. Например, по официальным данным МЗ Украины, в этом же 2004 году анемией в стране страдали 36,44% беременных женщин. В таких крупных промышленных городах как Москва, Санкт-Петербург и ряде других городов России анемия выявлена до 40% беременных. [18, 202, 237, 244, 246, 385].

Наиболее полно изучены анемические состояния железодефицитного характера. По данным ВОЗ анемией страдают 2 миллиарда человек, железодефицитное состояние диагностируется у 3,6 миллиарда человек, что превышает 1/3 часть всего населения нашей планеты. Заболевание ЖДА является первым в перечне 38 самых распространенных болезней и входит в десятку лидирующих факторов риска для здоровья как в развивающихся, так и в индустриальных странах, приводит к смерти около 1 млн. человек в год [202, 344, 386, 407]. В 2-3 раза чаще встречается латентный дефицит железа. В Европе и России страдают около 30% населения ЛДЖ, а в некоторых регионах (Север, Северный Кавказ, Восточная Сибирь) – до 50-60% [18, 25, 260]. Значительное влияние дефицита железа на психическое и физическое развитие, на формирование и течение ряда заболеваний, поведение и работоспособность, делает его серьезной проблемой общества.

В современных экологических условиях изменения, претерпеваемые природными ресурсами, вызваны сложным переплетением технико-экономических и социальных факторов, воздействие которых в итоге приводит к трансформациям экосистем. В порядке реализации обратных связей эти изменения влекут за собой деформации факторов жизнеобеспечения человека. Особое место заняли экологически обусловленные причины отклонений физического развития, воспроизводства, адаптации и заболеваемости населения. Выявление донозологических изменений, изучение резервных и адаптационных возможностей человека являются важными для своевременной профилактики и предупреждения заболеваний, управления качеством здоровья и жизнедеятельности каждого индивида и популяции в целом. Наиболее подверженными экотовоздействиям являются критические группы населения (беременные женщины и дети). При этом возможны неспецифические (изменение реактивности, защитных реакций

иммунитета и т.д.) и специфические проявления на определенные органы и системы. [5, 24, 62, 103, 104, 143, 144, 151, 218, 263, 288, 301].

Если оценивать жизнедеятельность организма относительно внешних условий, которые делятся на адекватные и неадекватные, то следует выделить следующие качественно различные состояния: 1) физиологическое, 2) состояние напряжения, 3) адаптации, 4) патологическое. Недостаточность механизмов адаптации означает снижение надежности организма и развитие болезни. Компенсаторные реакции рассматриваются как один из способов обеспечения процессов адаптации в неадекватных условиях среды обитания или при патологических состояниях. Следует различать 2 вида адаптивной реакции, зависящей от интенсивности действующих геохимических факторов - физиологическую и биохимическую адаптацию, с одной стороны, и генетическую с другой. Первый вариант адаптации происходит в интервале определенных пороговых концентраций химических элементов, допускающих гомеостатическую регуляцию их уровня в организме, а второй является результатом выбора форм, приспособленных к новым условиям геохимической среды [69, 184].

Кровь представляет собой функциональную систему, объединяющую работу многих физиологических систем организма. В этом состоит ее исключительная особенность, основным показателем качества работы которой является процесс кроветворения и кроверазрушения. По мнению Г.И.Козинца и соавторов (2004 г.) этот показатель носит характер как интегральный, так и ключевой для понимания патогенеза воздействия различных экологических факторов на организм человека, в том числе развития анемических состояний. Согласно анализу проведенных исследований и литературных данных за последние 100 лет в ГНЦ РАМН количество эритроцитов, лейкоцитов, гемоглобина и

гематокрита как у мужчин, так и у женщин характеризовались минимальной вариабельностью и не претерпели каких-либо особых изменений. Такая стабильность кроветворения или «консерватизм» в рамках организма необходимы в связи с обеспечением совместимости гемопоэза с остальными системами. Любые эффекты функционирования дублируются несколькими звеньями: количеством клеток; их переходом от покоя к активности; уровнем синтеза основных молекулярных продуктов; способностью клеток воспринимать внешние молекулярные сигналы или сохранять резистентность к ним. Относительно эритропоэза подобная стабильность направлена на поддержание постоянной концентрации кислорода в организме в определенных геобиохимических и геофизических условиях проживания.

Используя кислород в качестве акцептора электронов, клетки получают энергию и если обеспечение кислородом нарушено, то нарушается и созидательная деятельность клеток, следовательно, организма в целом. Кислород в крови присутствует в растворимой в плазме форме и связанной с гемоглобином эритроцитов. Растворимого кислорода в крови недостаточно для удовлетворения запроса тканей (около 6% от требуемого). Поэтому основная часть приходится на кислород, переносимый эритроцитами. Клинические проявления низкого содержания кислорода в крови выражается в виде «гипоксии». Патогенетически выделяют 4 основных варианта гипоксий: гипоксический, застойный, цитотоксический и анемический [3, 5, 189, 266].

Гипоксический синдром – главный патогенетический фактор анемических состояний, достаточно гетерогенной группы заболеваний. В нее включены состояния, сопровождающиеся падением концентрации гемоглобина в результате нарушения его синтеза в клетках эритрона или в результате уменьшения количества эритроцитов, что приводит к падению кислородной емкости крови.

Основываясь на данной концепции, Погорелов В.М. и соавторы (2004 г.) предложили определение анемии с позиций гипоксии: анемия – клиническое состояние, возникающее вследствие некомпенсированных дефектов переноса кислорода эритроцитами, при котором значительно уменьшается масса эритроцитов, циркулирующих в периферической крови. Такое определение по уточнению авторов подразумевает как реальную эритропению, так и любые изменения самого гемоглобина или связанные с ним нарушения мембран клеток, приводящие к неспособности эритроцитов переносить достаточное количество кислорода.

К актуальным опасностям для здоровья детского населения следует отнести неуклонный рост хронических форм патологии [81, 295]. Одна из причин такого явления - преморбидный фон беременных женщин, более половины, которых имеют стойкие отклонения здоровья и хронические заболевания, в том числе анемические состояния скрытого и явного характера. Прямое следствие этого - нездоровый плод, врожденные пороки и болезни, низкая масса тела при рождении, патология неонатальной и постнатальной адаптации, сниженная резистентность организма. С возрастом у ребенка проявляется наследственное предрасположение к хроническим болезням, особенно в неблагоприятных экологических условиях. Лавина хронических заболеваний достигает максимума к репродуктивному возрасту, создавая замкнутый цикл:

больная мать - больной плод - больной ребенок -
больной подросток - больная мать (родители).

Продолжительность этого цикла - около 20 лет. И если принять во внимание неблагоприятные тенденции в состоянии здоровья детского населения, следует ожидать, что здоровье будущих матерей (и отцов) не позволит иметь здоровое поколение.

В самом общем представлении можно принять существование 3-х классов риска для здоровья: внешнесредовой, биологический и социальный. В подавляющем большинстве

случаев хронических болезней имеет место комбинация этих видов риска условий с возможным преобладанием одного из них - аддитивный риск [39]. Особое внимание уделяется экопатогенному риску, который включает действие экстремальных климатических, геохимических и других условий жизни детей, а также антропогенное загрязнение биосферы.

1.1 БИОГЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНА ПРОЖИВАНИЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ (на примере Приамурской провинции)

Основопологающим во взаимоотношениях всего живого и среды обитания стало учение В.И.Вернадского о тесной зависимости между элементным составом организма и земной коры: «Автономного организма вне связи с земной корой в природе не существует» [41]. Согласно концепции А.П.Виноградов [44], различные области земной поверхности характеризуются неодинаковым типом геохимических процессов и поэтому отличаются и по количественному элементному составу. Эти области были названы «биогеохимическими провинциями». Несбалансированное содержание определенных элементов в данной области постоянного обитания популяций ведет к развитию изменений, связанных с недостаточностью или избытком поступления микроэлементов в организм и может значительно отразиться на его жизнедеятельности.

Для территории нашей страны, отличающейся исключительным разнообразием биогеохимических ситуаций, важное практическое значение имеют исследования регионов с экстремальными условиями обитания [40, 144, 210, 228, 243]. Район Приамурья относится в группу территорий, которые сосредоточены на переувлажненных поймах и долинах крупных рек с отдельными горными образованиями и предгорьями, находящимися в зоне выраженного муссонного влияния с сезонными перепадами температур [115].

Погодно-климатические факторы в большинстве районов Приамурья сочетаются со своеобразием биогеохимических провинций, проявляющимся в определенном соотношении химического состава воздуха, воды, почвы, растительного и животного мира. Геоэкологическое исследование юга Хабаровского края, наиболее населенной части Приамурья, выявило множество месторождений и рудопроявлений металлических полезных ископаемых, которые образуют вторичные ареалы и потоки рассеяния микроэлементов, подвижных соединений, загрязняют поверхностные и грунтовые воды, накапливаются в растениях и организме человека. При агрохимическом обследовании пахотных земель выявлено повышенное, по сравнению с фоном, содержание марганца на 72,2% обследованных площадей, меди на 74,4% площадей, хрома, кобальта. Более 60% пахотных земель слабо обеспечены цинком, более половины их содержат среднее и высокое количество бора и от 67% до 74% имеют высокую обеспеченность подвижными формами молибдена, марганца, меди [52, 142].

Биогеохимическим своеобразием региона является низкое содержание йода в окружающей среде [93, 95, 101, 109, 127, 220]. Основным источником данного галогена являются растения, которые обеспечивают почти 90% поступления йода в организм человека и животных [154]. По данным Г. И. Сеницкой и К.Г. Чупахиной [219] определяющими факторами, влияющими на уровень данного элемента в растениях, являются обеспеченность почв на глубине корнеобитаемого слоя и доступность его растениям. Наибольшим запасом йода обладают луговые черноземовидные почвы, меньше всего элемента в бурой почве. Земли Приамурья представлены бурыми лесными (36,5%), подзолисто-бурыми (15,7%), лугово-бурыми (25,6%) видами. Кроме того, все почвы болотного ряда характеризуются не только большой погложительной способностью, но и сильнее фиксируют элемент с

органическими веществами почвы, что затрудняет доступ его в растения. Преимущественно кислая реакция исследуемых земель Хабаровского края предрасполагает к низкому содержанию йода, т.к. создаются условия для вымывания и улетучивания данного элемента. Поэтому не случайно, что из общего числа результатов анализа растений более 80% изученных видов содержат йода менее 0,3 мг/кг, 15% видов - 0,3-0,5 мг/кг и только 2% видов - выше 0,5 мг/кг сухого вещества. В сравнении с центральными районами Дальневосточный регион в 1,5-10 раз меньше обеспечен йодом. Существенную роль в этом играет невысокая концентрация элемента в атмосфере, откуда растения непосредственно поглощают его, и недостаточный уровень валового и особенно водорастворимого йода в почвах и воде.

Биогеохимической особенностью Приамурского региона, как и многих других районов России, является недостаток селена (Se) в окружающей среде, способствующий развитию его дефицита в организме человека и влияющий на функциональное состояние ряда органов и систем, в том числе кроветворение.

При изучении водных ресурсов края отмечено высокое содержание железа и марганца, низкое - галогенов (йода, фтора) в грунтовых источниках [117, 118, 126, 127, 291]. В наиболее сложных условиях, с экологической точки зрения, находятся воды в Средне-Амурской депрессии, дополнительно подвергающиеся техногенному воздействию, и максимально используемые для водоснабжения городов и поселков края. В водах этого горизонта повсеместно отмечаются превышения ПДК железа, марганца, свинца, алюминия, кремния. Во многих пробах повышена концентрация металлов (цинк, медь, олово и др.). Огромное влияние на окружающую среду оказывают сформировавшиеся в крае природно-техногенные системы, с высоким индексом загрязнения атмосферы, сосредоточенные преимущественно в промышленных городах (г. Хабаровск, г. Комсомольск-на-Амуре, Амурск и др.) [163, 164, 271].

1.2 ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА

Рождение здорового или больного ребенка обусловлено состоянием здоровья женщины до и во время беременности, течением и осложнениями во время беременности и родов. Актуальность исследуемой проблемы подтверждается, прежде всего, данными официальной статистики, которые свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости беременных женщин. Хроническими болезнями страдает 70% беременных женщин, у 86% во время беременности возникают острые заболевания [281]. В Хабаровском крае, как и по России в целом, одной из наиболее часто встречающейся патологии беременных наряду с заболеваниями почек и гестозами являются анемические состояния [158, 165, 172, 173] (Рис.1.2.1).

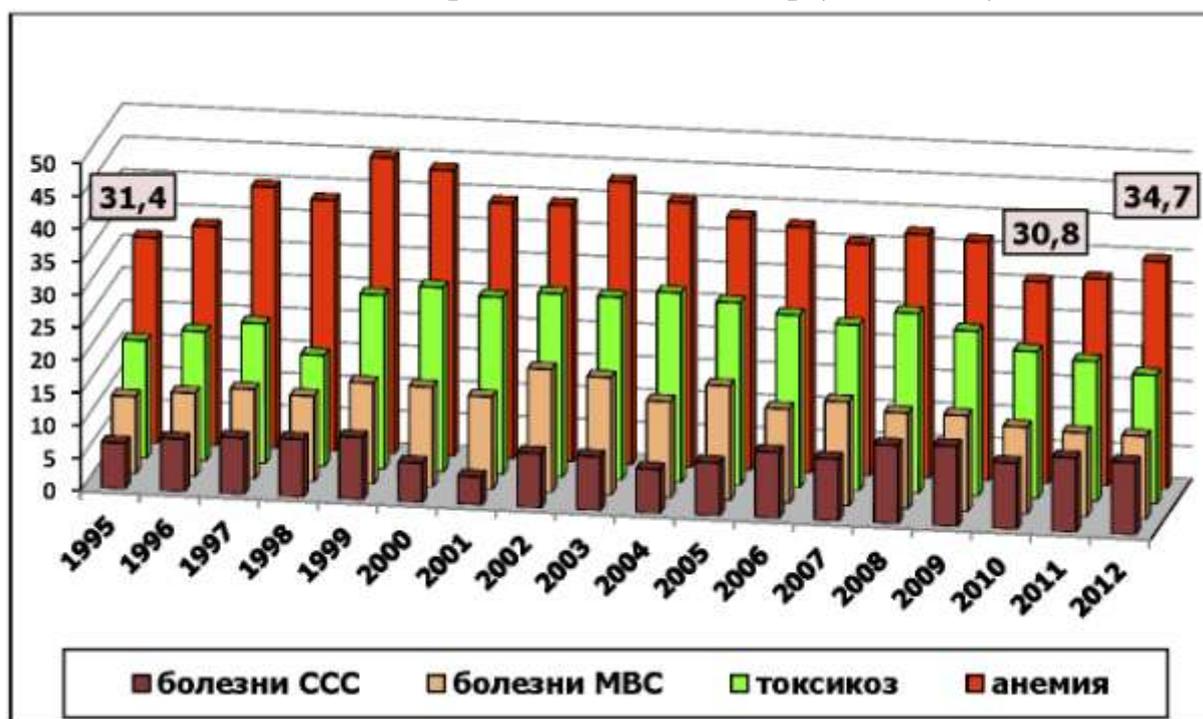


Рис. 1.2.1 Некоторые характеристики здоровья беременных женщин Хабаровского края.

По данным ВОЗ, частота ЖДА у беременных достигает 80–90%, в России показатели заболеваемости за последние 10 лет увеличились более чем в 6 раз [190]. Общая заболеваемость

анемией у беременных по официальной статистике в рамках Российской Федерации с 1991 года увеличилась в 2,5 раза [244]. Для Хабаровского края эта проблема также актуальна: наиболее частым осложнением беременности и родов являются анемические состояния (Рис. 1.2.2).



Рис. 1.2.2 Частота анемий (%) у беременных женщин РФ и Хабаровского края.

Нами проведен мониторинг распространенности анемией у беременных за последние 22 года. По данным статистического управления Хабаровского края частота анемий у беременных женщин возросла почти в 2 раза (Рис. 1.2.3). В 1991 году беременность сопровождалась анемией у 18% женщин к числу закончивших беременность. В последующие годы, совпадающие с периодом перестройки в стране, частота анемических состояний при беременности возросла до 34,7%. Более резкий скачок повышения данного показателя отмечен в 1997 году – 39,9 % и в 1999 году – 45,2%, что было результатом задымленности в связи с пожарами в Хабаровском крае в предыдущие 1996 и 1998 годы.

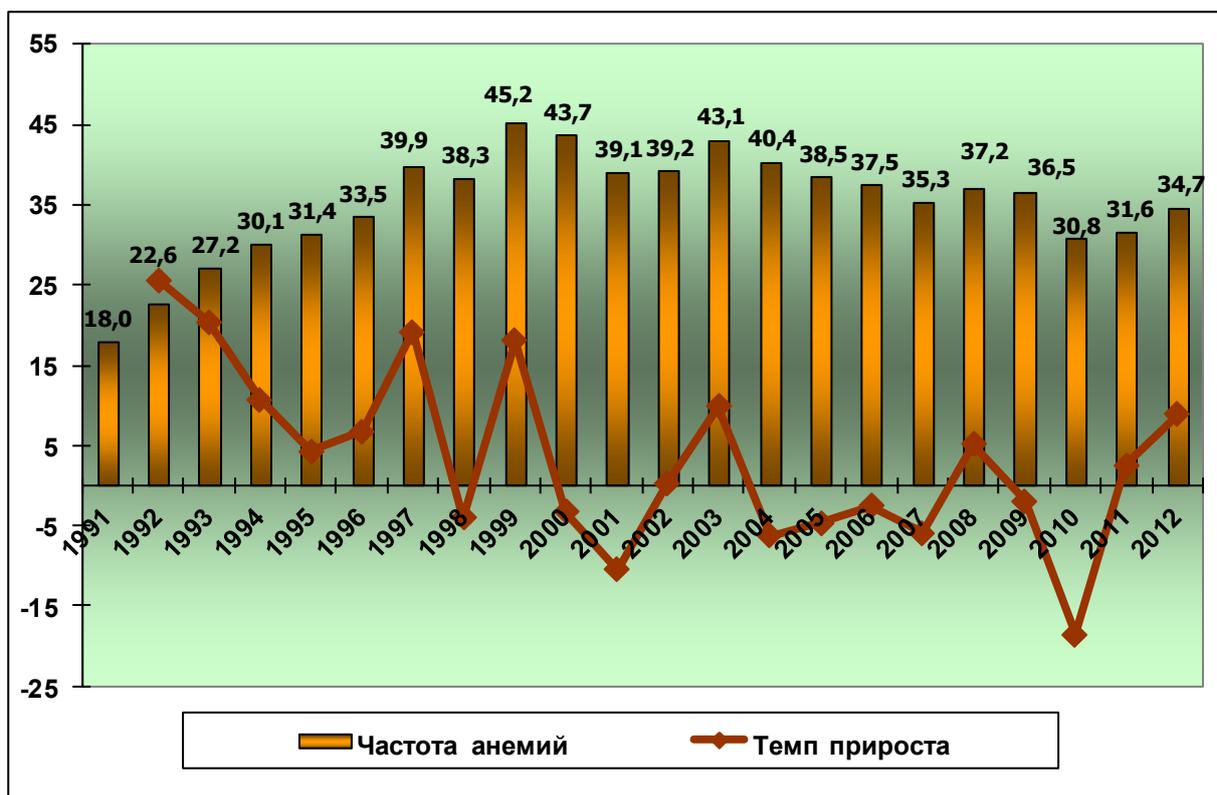


Рис. 1.2.3 Частота анемий (%) у беременных женщин Хабаровского края.

Начиная с 2000 года, частота анемий у беременных остается примерно на одном уровне: 2000 г. – 43,7%, 2004 г. – 40,4%. В 2005-2007 гг. наметилась тенденция к снижению заболеваемости до 38,5-35,3%. Однако последние 5 лет статистика показывает волнообразную динамику анемических состояний у беременных Хабаровского края. Изменения темпов прироста или убыли также свидетельствуют о неустойчивом характере показателей частоты заболевания.

Вторым показателем, характеризующим распространенность анемий во время беременности, является частота анемий, осложнивших роды и послеродовый период. Анализ статистических данных проведен за такой же 22-летний период. Частота анемий, осложнивших роды, увеличилась в 3,8 раз (Рис. 1.2.4).

В 1991 году число анемий, осложнивших роды, составило 55,4‰ (на 1000 родов). Дальнейшее повышение показателей с

максимумом до 273,1‰ отмечено в 1997 году и 287,5‰ в 1999 году также связано с влиянием пожаров на территории края.

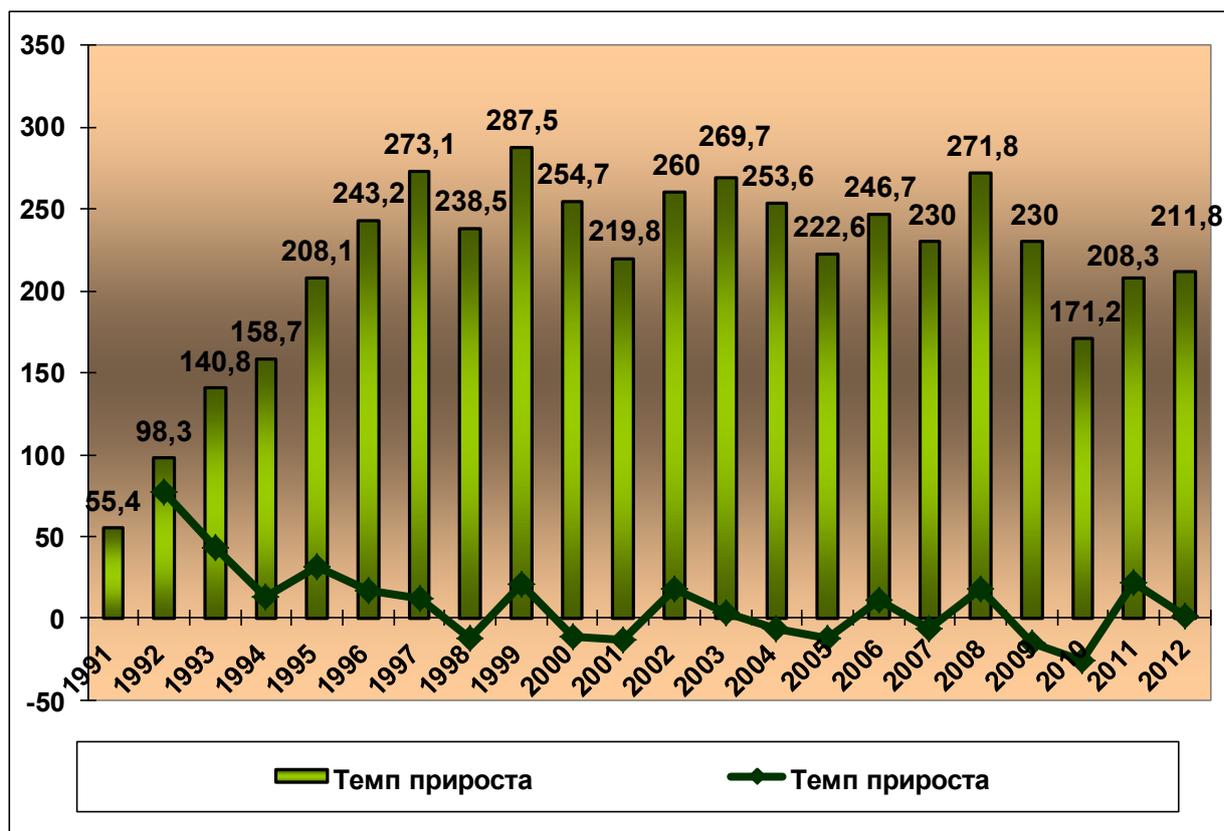


Рис. 1.2.4 Частота анемий, осложнивших роды, у беременных женщин Хабаровского края.

В следующей пятилетке отмечались тенденции к снижению, что в числовом значении выразилось 230,0‰ в 2007 году. Очередной всплеск частоты анемий, осложнивший роды, зарегистрирован в 2008 г. до 271,8‰. Несмотря на дальнейшее снижение анализируемых показателей, в 2012 году уровень анемий вновь стал выше предыдущих двух лет (2010 г., 2011 г.).

Таким образом, частота анемических состояний у беременных женщин, проживающих в Хабаровском крае, за 22-летний период возросла в почти 2 раза, частота анемий, осложнивших роды, за этот же период увеличилась в 3,8 раза.

Проведен анализ заболеваемости анемическими состояниями беременных и детей, проживающих в городе Хабаровске. Цель такого исследования заключалась в выявлении

взаимосвязей между показателями частоты встречаемости анемий при беременности и у детей с учетом более качественного обследования пациентов в условиях медицинских учреждений города. Графическая демонстрация данных (Рис. 1.2.5, 1.2.6) свидетельствуют о некоторой тенденции к снижению как частоты анемий в период гестации, так и осложнивших роды. Однако практически каждая 3-4 женщина из десяти за беременность испытывает кислородное голодание различной степени, обусловленное снижением гемоглобина и/или дефицитом железа.

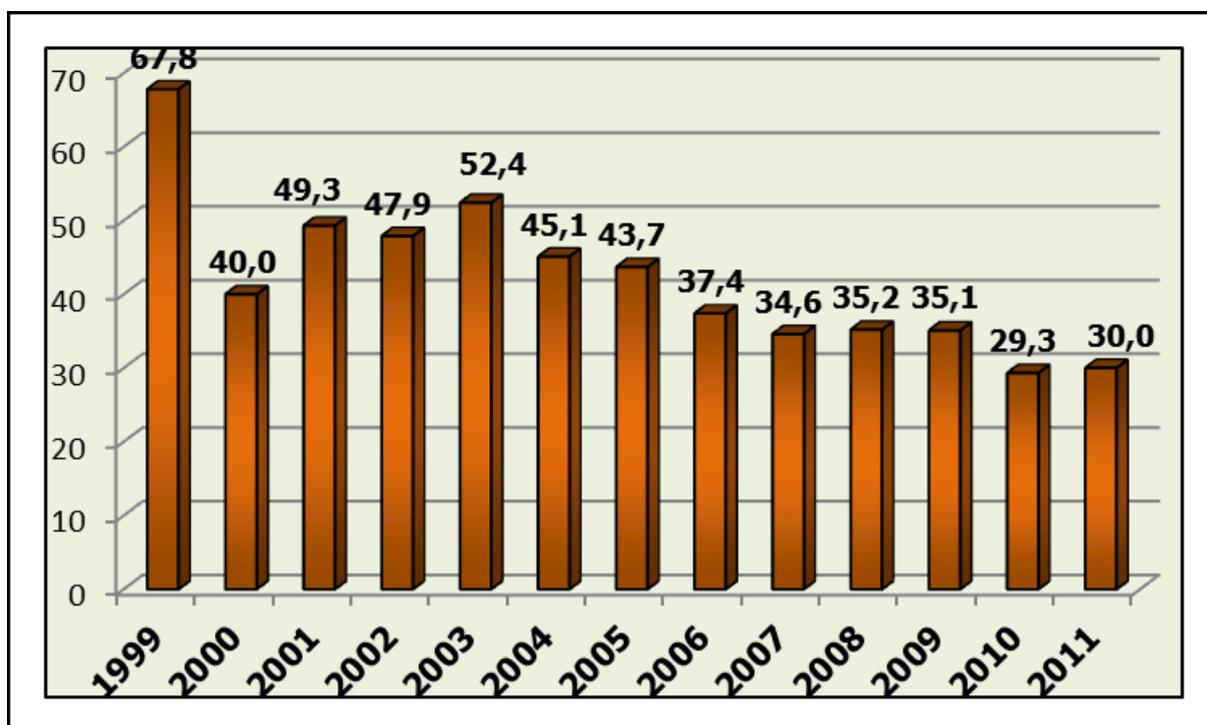


Рис. 1.2.5 Частота анемий (%) у беременных женщин г. Хабаровска.

Несмотря на высокую частоту анемических состояний во время беременности и осложнивших роды, проведенные лечебные мероприятия дали определенные результаты, что выразилось в снижении кривой показателей частоты анемий у детей первого года жизни в 1,6 раза (Рис. 1.2.7).

Сопоставление данных типологической группировки и проведение корреляционного анализа позволили выявить взаимосвязи между частотой анемий у детей первого года жизни,

частотой анемических состояний во время беременности и родов у женщин, проживающих в г. Хабаровске.

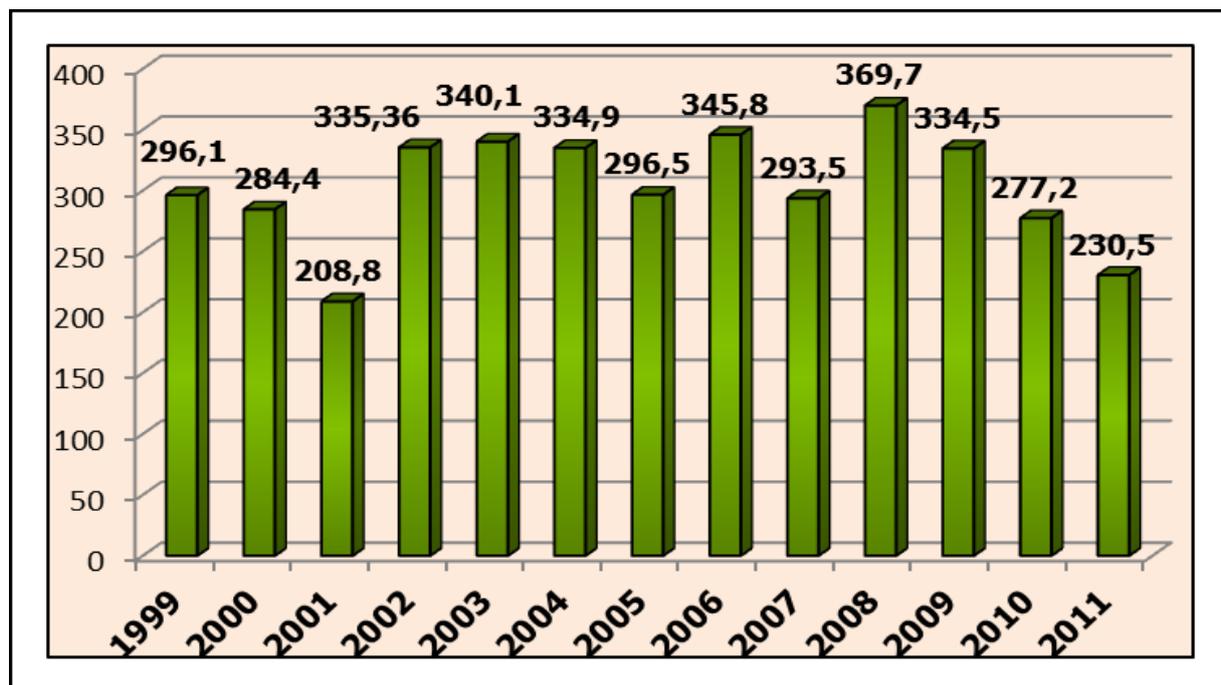


Рис. 1.2.6 Частота анемий, осложнивших роды у беременных женщин г. Хабаровска.

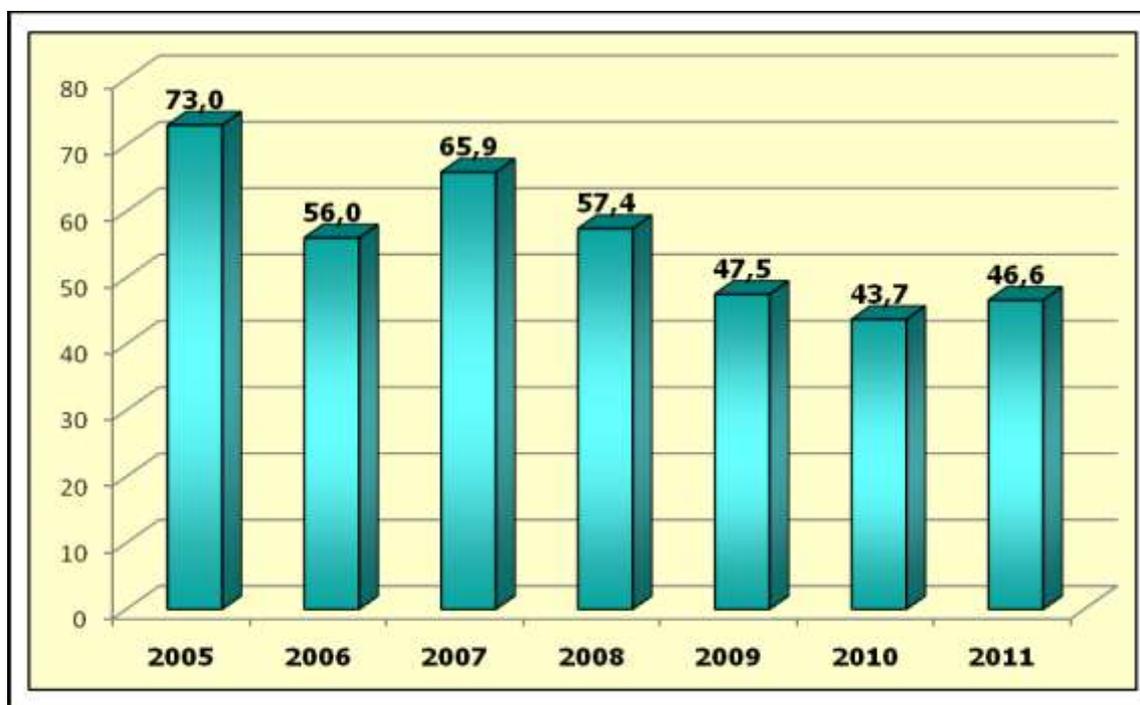
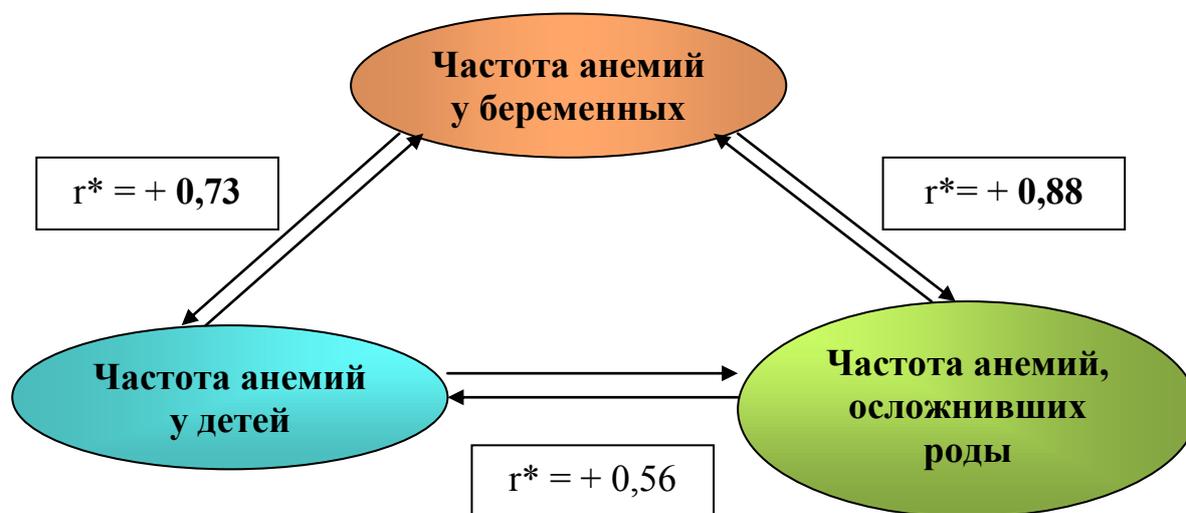


Рис. 1.2.7 Частота анемий (‰) у детей первого года жизни, проживающих в г. Хабаровске (на 1000 детей в возрасте до 1 года).

Установлена достоверная прямая направленность всех связей определенной тесноты (Рис. 1.2.8).



r^* - корреляционные связи достоверны

Рис. 1.2.8 Взаимосвязь частоты анемических состояний у детей первого года жизни и частоты анемий во время беременности и родов в условиях г. Хабаровска.

Сильная связь выявлена между показателями у беременных женщин и частотой анемий, осложнивших роды ($r = + 0,88$), а также между частотой анемий у детей ($r = + 0,73$). Зависимость частоты анемий, осложнивших роды, и частотой анемий у детей характеризовалась как прямая положительная средней степени силы ($r = + 0,56$) [90].

В ходе проведенного анализа заболеваемости анемией в других возрастных категориях детей г. Хабаровска выявлено отсутствие стабильной тенденций к снижению в возрасте до 17 лет (Рис. 1.2.9) с некоторым повышением в последние годы.

Таким образом, используемые показатели заболеваемости позволили оценить частоту встречаемости анемических состояний, закономерности их распространения среди беременных и детей Хабаровского края и г. Хабаровска. Такой анализ необходим для выявления факторов, отрицательно

влияющих на состояние репродуктивного здоровья женщин, детей и здоровья населения в целом. На основе динамики показателей заболеваемости и сравнительного анализа возможна оценка результативности лечебно-профилактических мероприятий, различных экологических ситуаций и биогеохимических особенностей.

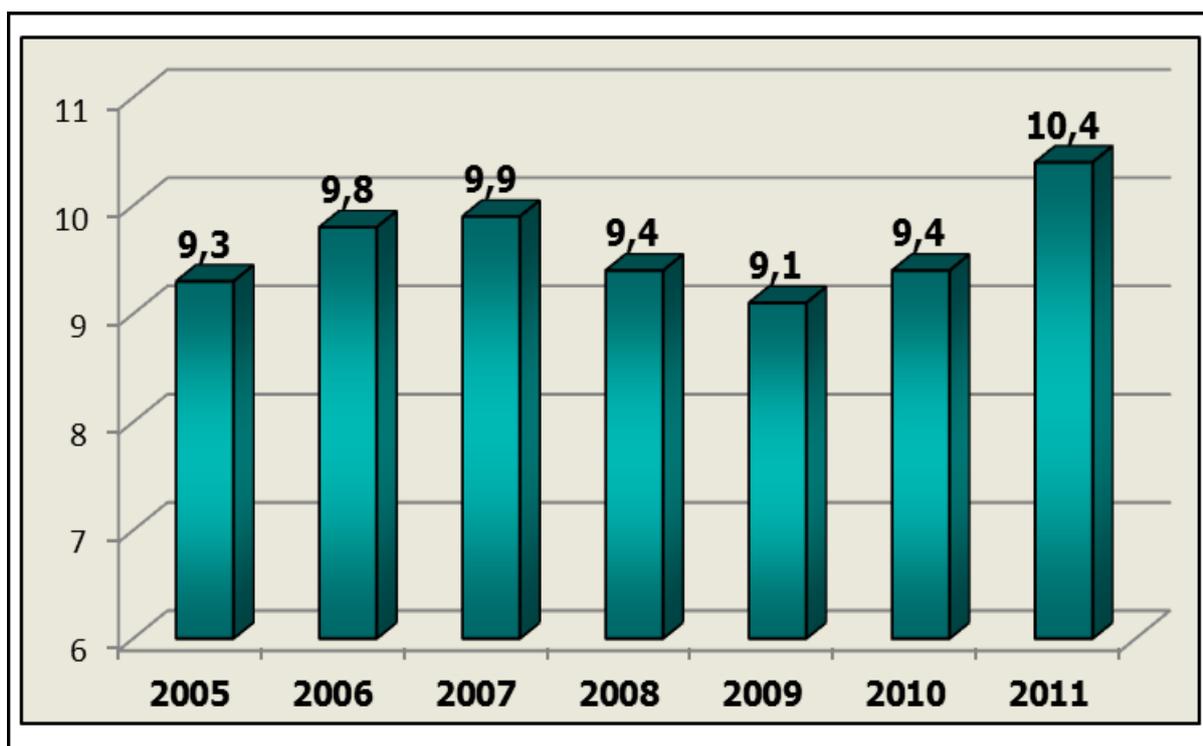


Рис. 1.2.9 Частота анемий (‰) у детей г. Хабаровска в возрасте от 0 до 17 лет (на 1 000 населения соответственно)

Следует отметить, что статистические показатели включают в себя результаты заболеваемости, т.е. совокупности заболеваний, впервые зарегистрированных за календарный год среди населения, проживающего на какой-то конкретной территории. Диагностика анемических состояний проводится преимущественно по гемоглобину, значительно реже определяется сывороточное железо и ферритин. В связи с этим, упущена регистрация скрытого латентного анемического состояния и невозможно определение структуры и характера заболеваемости в полном объеме.

1.3 СТРУКТУРА АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПРИАМУРЬЯ

Исследование выполнялось по разработанной концептуальной схеме оценки формирования анемических состояний в условиях микроэлементного дисбаланса окружающей среды (Рис. 1.3.1)

Настоящая работа проводилась на базе клиники ИОМид СО РАМН (директор член-корр., д.м.н., проф. В.К.Козлов) и МУЗ, родильного дома № 2 (главный врач Г.Д.Зайцева), 2 ЖК (заведующая О.Н.Морозова) отдела здравоохранения администрации г. Хабаровска. В проспективное когортное исследование включили 549 беременных (из 630 человек, обратившихся к врачам акушерам-гинекологам) и 31 женщину вне беременности (из 80 женщин детородного возраста, не имеющих хронических заболеваний, практически здоровых на момент обследования). Первичное обследование женщин проводилось одновременно с оформлением специально разработанной карты, состоящей из нескольких блоков: паспортные данные родителей; анамнез соматической и гинекологической патологии будущих матери и отца; клиника и течение настоящей беременности и лабораторная часть обследования. При постановке на учет в ранние сроки беременности (1 триместр) за весь период наблюдения женщина обследовалась 3-4 раза (при поступлении, в сроках 16-24 недели, 28-32 недели и перед родами в 34-38 недель). При обращении женщин в более поздние сроки гестации алгоритм наблюдения сохранялся соответственно разработанным схемам. На основе паспортных данных выявлено, что большая часть наблюдаемых женщин (80,3%) были в возрасте от 18 до 30 лет, 17,7% - старше 30 лет и только 2% составили юные беременные.

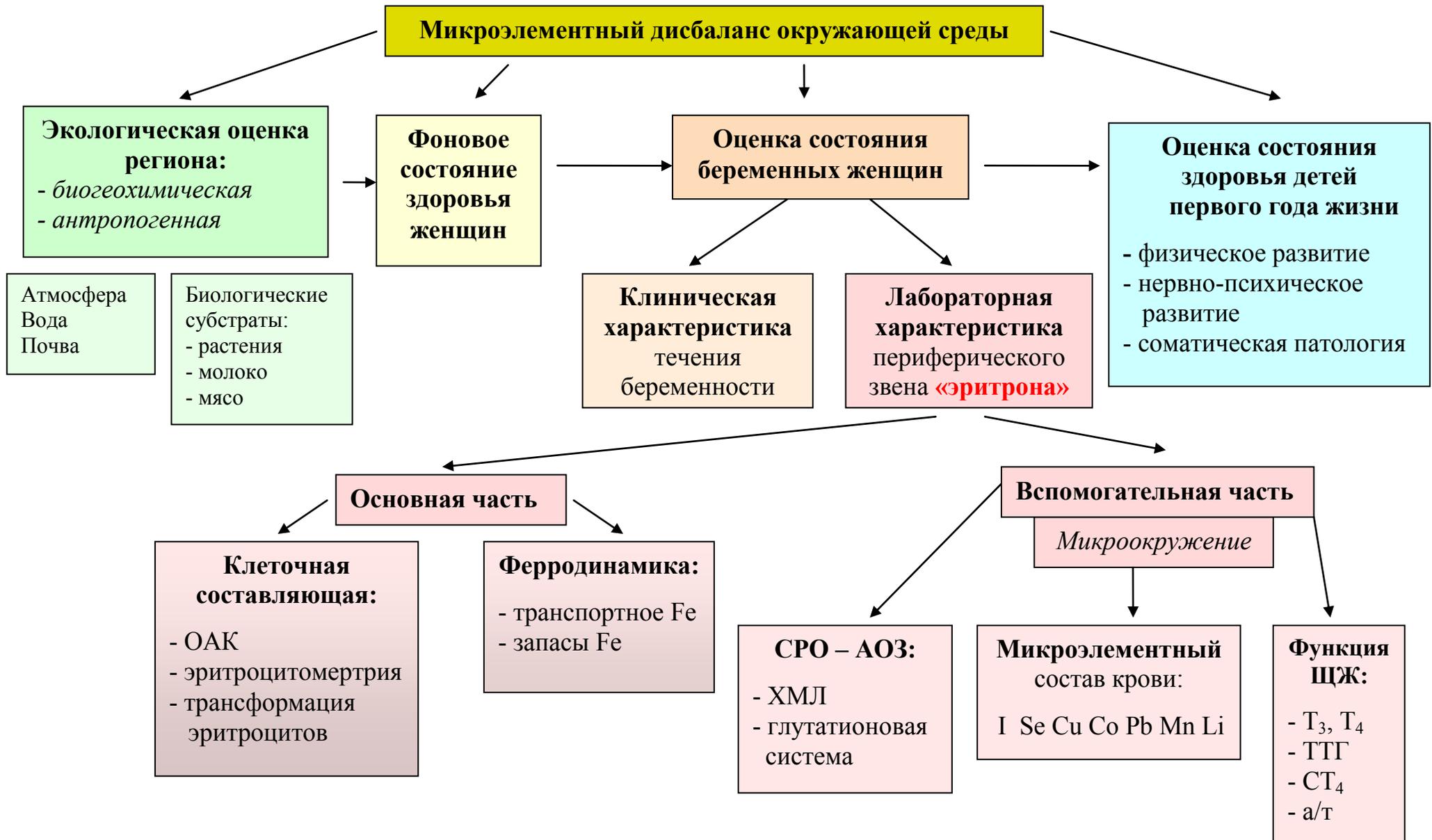


Рис. 1.3.1 Концептуальная схема оценки формирования анемических состояний у беременных женщин.

По расовой принадлежности преобладали славяне (русские, украинцы, белорусы) – 95,6%, монголоиды – 2,4%, кавказская субраса составила 1,1%, метисы – 0,9%. В группы наблюдения взяты преимущественно городские жительницы (Хабаровск) – 90,4%, сельские (Хабаровский район) – 9,6%.

Нами учитывался район города, где проживали беременные женщины. Эти данные распределились следующим образом. В нашей разработке в 50,8% случаях наблюдались женщины Индустриального района, это связано с расположением 2 женской консультации, на базе которой проводились исследования. В Центральном районе проживали 22,6% беременных, в Железнодорожном районе – 15,7%, в Кировском – 8,2%, в Краснофлотском – 2,7%.

Учитывая разнообразие экзогенных факторов, которые могли повлиять на состояние здоровья женщин и течение их беременности, формирование анемических состояний, нами учитывались образование, профессия, профессиональные вредности и вредные привычки до и во время беременности. Женщин с высшим образованием было 49,2%, со средним специальным – 30,1%, средним – 20,7%. Наибольшую группу составила категория служащих – 47,7%. Достаточно большая группа беременных не работала – 20,8%. Тяжелым физическим трудом занималось 14,2% наблюдаемых, 12,6% обучались в различных учебных заведениях города, 4,7% совмещали учебу и работу.

Соответственно разработанной карте-схеме изучался блок анамнестических данных, связанных с факторами, неблагоприятно влияющими на течение беременности. Женщины, отрицающие воздействие каких-либо вредных факторов до беременности, составили 53,3%, во время беременности – 57,5%. Работа, связанная с компьютером, до беременности отмечалась у 24,7%, во время беременности у 20,9% женщин. В анамнезе уделялось внимание и таким профессиональным вредностям как химические (работа с красками, моющими средствами, лекарствами и т.п.),

физические (труд с поднятием тяжести, длительное вождение транспорта), биологические (занятость в медицинской сфере), облучение (работа с источниками излучения такими как, радиоаппаратура, электронные средства коммуникации и т.п.) или их сочетанию. В процентном отношении количество вышеописанных факторов было примерно равным до наступления беременности: химические – 4,9%, облучение – 4,7%, физические – 4,2%, биологические – 3,2%, их сочетание – 4,9% случаев. Во время беременности тенденции к снижению не отмечено: химические – 4,5%, облучение – 4,7%, физические – 4,2%, биологические – 3,2%, их сочетание – 5%.

Вредные привычки до беременности отрицали 62,3% человек, во время беременности часть женщин от них избавилась – 75,4%. Число курящих до беременности (17,6%) уменьшилось во время беременности в 3 раза (5,2%). Алкоголь до беременности принимало 0,2%, совместно с курением – 0,5%, являлись пассивными курильщиками – 10,4%, курили вместе с окружающими 8,7%. Во время беременности данная категория женщин несколько изменила свой образ жизни: употребление алкоголя не отмечалось, уменьшилось число совместных активных и пассивных курящих до 2,2%, за счет увеличения пассивного курения – 17,1%.

По статистическим данным только каждые третьи из всех родов – нормальные [128]. Это обусловлено не только течением беременности, но и состоянием здоровья женщины до беременности. При обследовании взятых на учет женщин выявлено, что только 8,9% из них можно считать практически здоровыми. Преобладающее большинство женщин страдали соматической патологией. Наиболее часто встречались проблемы с желудочно-кишечным трактом (44%). На втором месте по частоте встречаемости находилась заболеваемость сердечно-сосудистой системы (42,5%). Сосудистыми нарушениями в виде дистоний страдали 68,9% пациенток, наиболее часто диагностировалась гипотония (47%), значительно реже гипертония (9,3%) и

смешанный тип встречался в 12,6% случаев. Женщины, страдающие заболеваниями мочевыделительной системы, составили 28,4%. Почти четверть беременных (24,9%) имелиотягощенный аллергологический анамнез. По поводу патологии щитовидной железы наблюдались 23,5% женщин. Только 12,4% обследованных знали о факте наличия анемии до беременности. У 10,5% женщин в анамнезе отмечались различные кровотечения (носовые, гинекологические, желудочно-кишечные).

Из акушерско-гинекологического анамнеза выявлено, у 85,8% девушек период становления менструального цикла закончился в течение года, его продолжительность составляла до 21 дня – 1,9% подростков, до 32 дней – 92,5%, более 32 дней – 4% и нестабильный цикл – у 1,6% человек. В 82,1% случаев женщины отмечали умеренные менархе, в 14,9% - обильные, в 3% - скудные. Продолжительность до 7 дней преобладала у большинства - 97,4%, длительные менархе (более 7 дней) наблюдались лишь у 2,6%. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (эрозия шейки матки, воспалительные и другие заболевания) отмечен у 70,5% человек, у остальных 29,5% патологии не выявлялось. Факт нарушения менструального цикла констатировали 30,5% беременных. Бесплодием страдали 8,6% наблюдавшихся.

Настоящая беременность у 44% женщин была первой, у 39,9% - вторая и третья, у 16,1% - четвертая и более. Первородящие беременные составили основную часть исследуемых – 88,1%, повторнородящие – 11,9%.

Для постановки диагноза анемических состояний и точного выявления структуры анемических состояний были использованы диагностические программы:

- 1) минимальная (скрининговая): анамнез, клинический анализ крови;
- 2) максимальная (эритроцитометрия, определение Fe, ОЖСС, ферритина, % насыщения трансферрина в сыворотке крови);

3) углубленная (трансформация эритроцитов, определение показателей свободно-радикального окисления, микроэлементного, гормонального состава крови).

Основными критериями диагностики железодефицитных анемических состояний были взяты показатели гемоглобина (Hb) менее 115-110 г/л в зависимости от триместра беременности, снижение сывороточного Fe менее 12 мкмоль/л, сывороточного ферритина менее 15 мкг/л. Диагноз железонасыщенных - сидероахрестических анемических состояний ставился при таких же показателях гемоглобина как при дефиците железа, содержание сывороточного Fe более 12 мкмоль/л, сывороточного ферритина более 15 мкг/л.

Используя основные критерии диагностики, все беременные женщины были разделены на 5 групп в зависимости от данных красной крови и показателей обмена железа (ферродинамики):

- 1 – группа сравнения (контрольная) – все показатели соответствовали норме;
- 2 – латентное анемическое состояние (преданемия с нормальными показателями ферродинамики) – ЛАС;
- 3 – сидероахрестическая анемия (железонасыщенная) – САА;
- 4 – скрытый, латентный дефицит железа (преданемия) – ЛДЖ;
- 5 – железодефицитная анемия – ЖДА.

В группу сравнения с нормальными показателями красной крови, сывороточного железа, трансферрина, ферритина вошло 177 человек – 32,2%. У 372 женщины (67,8%) были диагностированы анемические состояния (Рис. 1.3.2).

Показанные данные представляют дизайн исследований, проведенный за весь период работы по этому направлению 1997 – 2006 гг. Первая половина работы проводилась на базе клиники ИОМид СО РАМН, большая часть беременных женщин наблюдалась по поводу анемических состояний не зависимо от района проживания.

Вторая половина работы заключалась в использовании сплошного метода обследования по обращаемости в ранние сроки

беременности на базе 2 женской консультации отдела здравоохранения администрации г. Хабаровска с целью выявления истинной картины в структуре анемических состояний в условиях микроэлементного дисбаланса, на примере Приамурского региона.

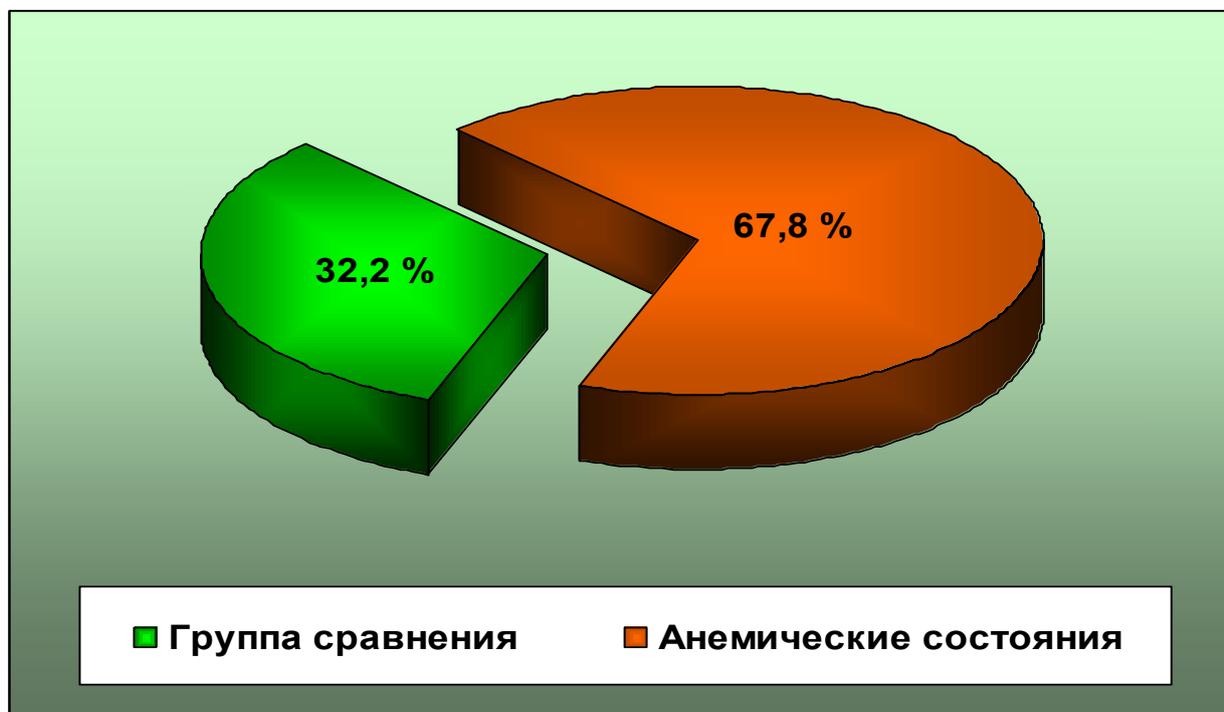


Рис. 1.3.2 Структура исследований беременных женщин, находившихся под наблюдением.

По частоте встречаемости анемических состояний полученные данные (Рис. 1.3.3) в 1,4 раза выше (49,1%) показателей краевого статистического управления за 2007 г. – 35,3%. Структура анемических состояний у беременных женщин, проживающих в условиях Приамурского региона, характеризующегося своими биогеохимическими особенностями микроэлементного статуса, представлена на рисунке 1.3.4.

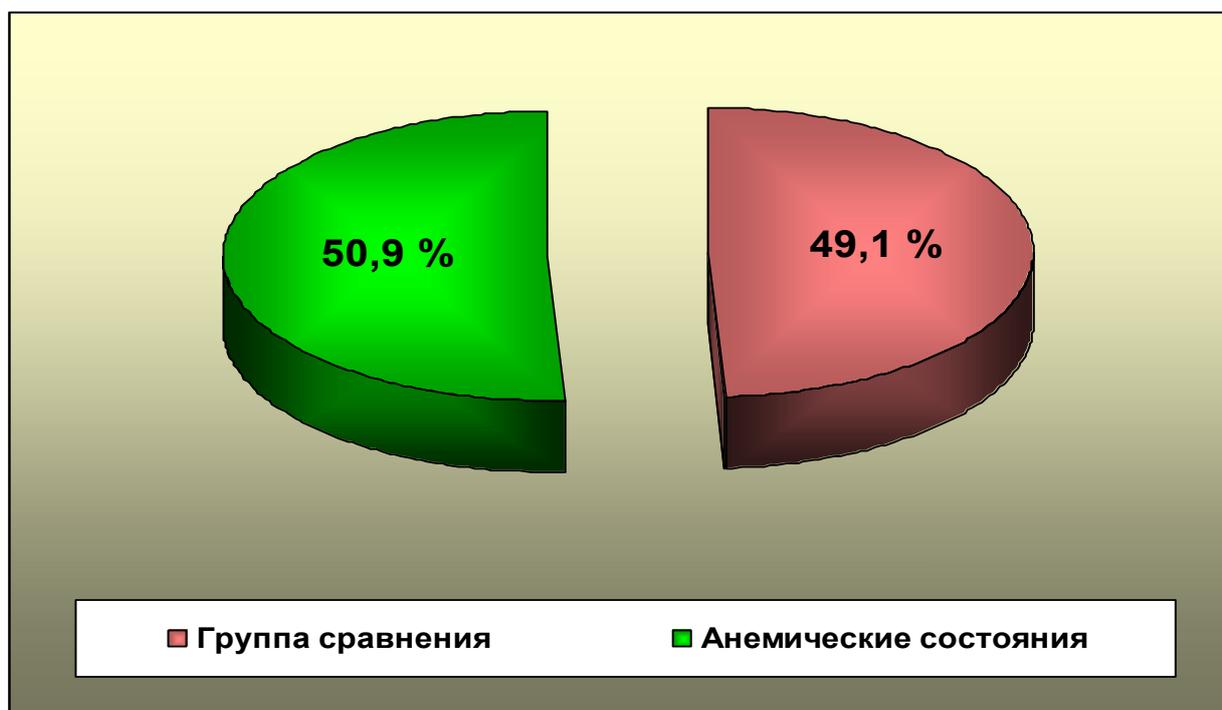


Рис. 1.3.3 Частота анемических состояний (%) у беременных женщин, проживающих в условиях микроэлементного дисбаланса.

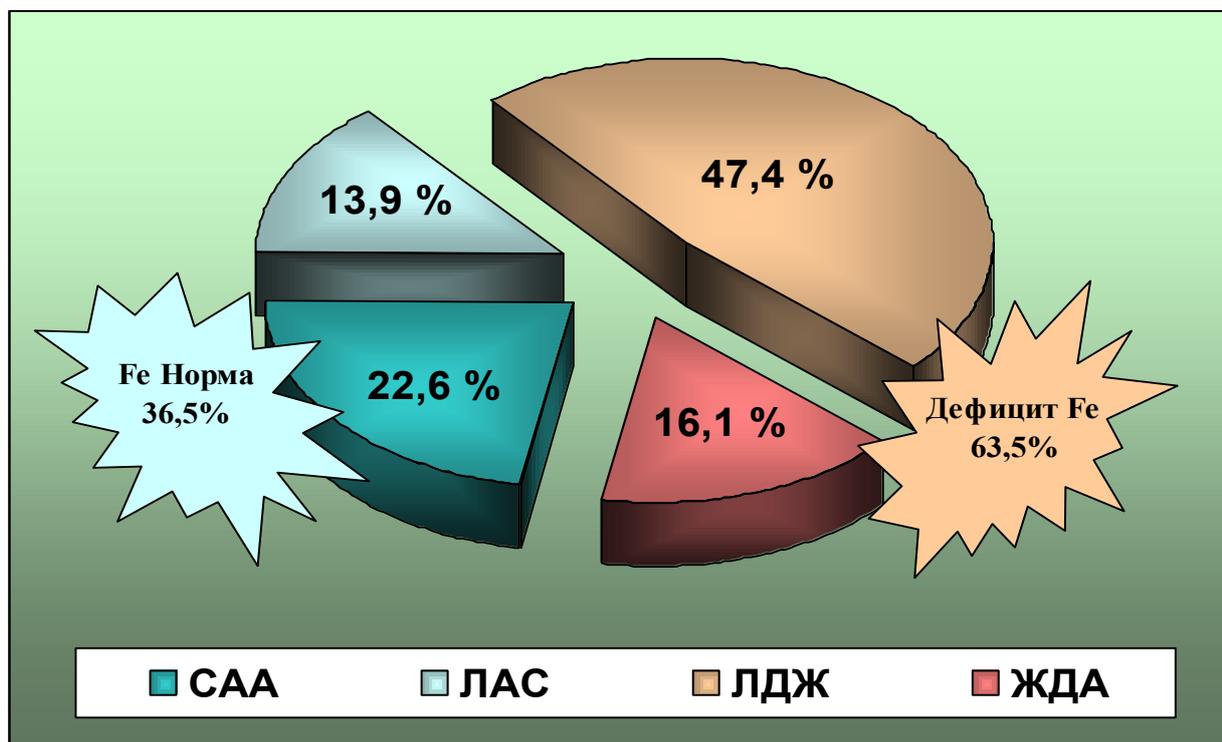


Рис. 1.3.4 Структура анемических состояний у беременных женщин, проживающих в условиях микроэлементного дисбаланса.

Дефицит железа отмечен в 63,5 % случаев, из них скрытый дефицит железа встречается в 2,9 раза чаще (47,4%), чем истинная железодефицитная анемия (16,1%). Нормальные показатели ферродинамики при наличии снижения гемоглобина до уровня преданемии (13,9%) и анемии (22,6%) выявлены у 36,5 % беременных женщин.

Частота встречаемости различных вариантов анемических состояний зависит также от срока беременности на момент диагностики (Рис. 1.3.5).

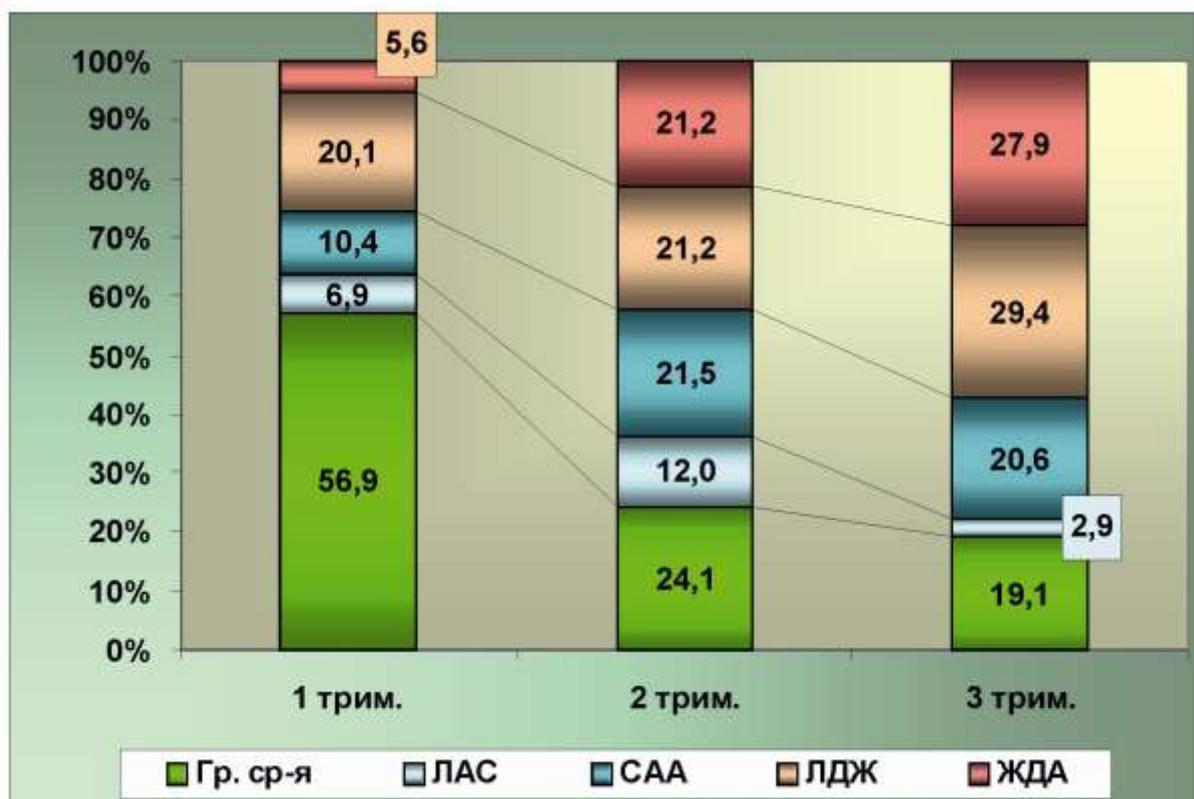


Рис. 1.3.5 Структура анемических состояний в зависимости от срока беременности.

При обследовании женщин в ранние сроки гестации (1 триместр) анемические состояния встречались лишь в 43,1%, более половины, из которых составляли ЛДЖ (20,1%). На долю САА приходилось 10,4%, ЖДА – 5,6%. Во 2-ом триместре группа сравнения уменьшилась в 2,4 раза (1 триместр – 56,9%, 2 триместр – 24,1%), при этом почти в 2 раза увеличились частота ЛАС – 12,0%, САА – 21,5%, в 3,8 раза - ЖДА. В 3 триместре число

беременных женщин в контрольной группе снизилось до 19,1%. Число женщин с САА сохранялась на уровне 2 триместра, заболеваемость ЖДА увеличилась до 27,9% случаев. Диагностика ЛДЖ характеризовалась достаточно стабильными показателями: 1 триместр – 20,1%, 2 триместр – 21,2%, некоторым повышением в 3 триместре – 29,4%.

Таким образом, нами выявлено, что в условиях микроэлементного дисбаланса в окружающей среде, каким является Приамурский регион, среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречаются анемические состояния. По статистическим данным за последние 22 лет частота анемий выросла как у беременных женщин, так и у детей раннего возраста. Проведенные исследования подтвердили уровень заболеваемости. Используя разработанный нами алгоритм диагностики с учетом рекомендаций ВОЗ, дана характеристика структуры различных форм анемических состояний у беременных женщин Приамурья. Отмечен достаточно высокий процент (36,5%) анемических состояний с нормальными показателями, как транспортного железа, так и запасов железа в депо. Дефицит железа представлен преимущественно скрытой (латентной) формой (47,4%).

Основываясь на этих данных, следует считать, что проблема анемических состояний у беременных женщин, а также состояние здоровья их детей является актуальной проблемой, как в акушерстве, так и в педиатрии. Своевременная, более углубленная диагностика и выявление некоторых патогенетических звеньев в формировании и развитии данной патологии позволит обосновать использование дополнительных методов лечения и профилактики анемических состояний и таким образом улучшить качество здоровья беременных женщин и детей.

ГЛАВА 2. КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ЗВЕНА ЭРИТРОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

2.1 СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭРИТРОНА

Для нормального функционирования любой системы в организме необходима слаженность всех происходящих процессов. Гемопоз – это система механизмов, обеспечивающая постоянное замещение и регуляцию различных клеток крови, в том числе и эритроидного ростка, названного системой эритрона. Термин «эритрон» обозначает совокупность эритроидных клеток, которые находятся в сосудах и костном мозге организма [111, 189]. Это одна из важнейших систем кроветворной ткани – происходит от плюрипотентной стволовой клетки, включает самые ранние предшественники эритроидного ряда, морфологически идентифицируемые, синтезирующие Hb, ядродержащие клетки, пролиферирующие и непролиферирующие, ретикулоциты и зрелые эритроциты. Начальные этапы дифференцировки, по всей вероятности, регулируются стохастически, более поздние – связаны с влиянием микроокружения и с воздействием гуморальных регуляторов эритропоэза, преимущественно эритропоэтина. Lajtha и Oliver [111] предложили модель эритрона, отражающую 3 возможные пути развития клеток эритроидного ряда: нормальный, неэффективный и терминальный. В норме эритропоэз происходит в основном по первому типу (нормальный эритропоэз) и составляет до 80-85%. Неэффективный эритропоэз (3-8%) характеризуется гибелью части эриробластов на ранних этапах развития или образованием нежизнеспособных безъядерных клеток, которые также гибнут в костном мозге, отсутствием ретикулоцитов в периферической крови. Данный вариант эритропоэза отражает деструкцию эритроцитарного ростка, в основе которой стоят нарушения внутриклеточного метаболизма. Неэффективный эритропоэз является одним из физиологически обусловленных механизмов регуляции нормального равновесия в системе эритрона в условиях постоянно меняющихся

потребностей организма в продукции эритроцитов. Сущность терминального эритропоэза заключается в том, что часть некоторых ранних эритробластов может иметь повышенную скорость накопления гемоглобина. Накопление критического количества гемоглобина в клетке приводит к потере способности ее деления до наступления митоза, сокращению объема продукции эритроцитов. В норме терминальный эритропоэз составляет не более 5%, достигая в некоторых случаях до 10-15%. Это позволяет быстро регулировать количество эритроцитов в зависимости от физиологических состояний. Эритрон действует как комплексная система, которая способствует образованию красных клеток крови для восполнения убывающих клеток, как в норме, так и при патологических состояниях [3, 67, 111].

Клетки составляют 47% общего объема крови, основная часть которых – эритроциты, двояковогнутые безъядерные диски в диаметре около 7,5 мкм. У здорового взрослого человека в обычных условиях число циркулирующих эритроцитов составляет $25-30 \times 10^{12}$ клеток. Процесс образования эритроцитов является интенсивным процессом. При средней продолжительности жизни эритроцитов 120 дней костный мозг должен продуцировать в течение 1 секунды порядка 2 миллионов эритроцитов. Для поддержания постоянного количества эритроцитов, циркулирующих в крови, интенсивность их образования должна соответствовать количеству погибших клеток. При изменении условий жизнедеятельности человека в результате воздействия различных экзо- и эндогенных факторов величина костномозговой продукции эритроцитов увеличивается или уменьшается в зависимости от потребностей [31, 111, 122].

Агаджанян Н.А. и соавторы [3] подчеркивают, что в различных экологических условиях кинетика эритропоэза нарушается не только в скорости пролиферации и дифференцировки клеток, но и в соотношении эффективного и неэффективного эритропоэза. Указана определенная закономерность: чем выше интенсивность воздействия экологических факторов на организм человека, тем большую

долю занимает неэффективный эритропоэз. В климато-географических условиях с низким содержанием кислорода в воздухе (горы, северные широты и др.) при нормально функционирующей системе эритрона компенсаторно увеличивается количество эритроцитов. При этом размер эритроцитов и содержание в каждой отдельной клетке Hb, как наиболее прочно генетически детерминированные признаки эритроцита, меняются в меньшей степени.

Под влиянием таких неблагоприятных факторов как дефицит железа, белка, микроэлементов, витаминов в пище, недостаток солнечного света и других биологически активных компонентов снижаются компенсаторные возможности системы эритрона, что может выражаться различными вариантами проявления адаптации. Во-первых, возможно уменьшение размеров эритроцитов и содержания Hb в клетке. Во-вторых, эритроциты могут увеличиваться в размере при так называемом стрессовом эритропоэзе, когда вызревание эритроцитов происходит, минуя несколько этапов деления эритроидных клеток костного мозга, для быстреего пополнения периферической крови эритроцитами и улучшения снабжения тканей кислородом в неблагоприятных условиях жизнедеятельности [34].

С целью выявления различий, связанных непосредственно с беременностью, дополнительно было проведено обследование женщин аналогичного возраста вне беременности (6-я группа), также проживающих в условиях Приамурского региона.

2.2 КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ БЕРЕМЕННЫХ

Клиническая картина анемических состояний характеризуется несколькими основными группами симптомов. Первая группа симптомов связана с гипоксией органов и тканей, вызванных анемией, которая проявляется общеанемическим синдромом (бледность кожи и слизистых, синеватость склер, общая слабость, разбитость и быстрая утомляемость, повышенная чувствительность

к холоду, головокружение, головная боль, шум в ушах, приступы сердцебиения при обычной физической нагрузке), обусловленным недостатком кислородпереносящего пигмента – гемоглобина. Вторая большая группа изменений связана с причинами, вызывающими анемические состояния. Чаще всего это проблема дефицита железа. Ряд авторов выделяют сидеропенический синдром, вызванный дефицитом железосодержащих ферментов (сухость и шелушение кожи, выпадение волос, ломкость и исчерченность ногтей, появление трещин, чаще в углах рта, извращение вкуса, пристрастие к запахам и др.), висцеральный синдром (изменения со стороны ССС, ЦНС, ЖКТ и гепатобилиарной системы) и синдром вторичного иммунодефицита. Другие исследователи считают основными два синдрома: анемический и сидеропенический, включая во второй синдром все изменения, связанные с дефицитом железа. Так или иначе, очень четкого разделения не может быть, т.к. некоторые симптомы являются показателем и гипоксии, и недостаточности железа в организме, а, следовательно, носят смешанный характер. Клиника анемических состояний становится более разнообразной в случае присоединения дефицита витаминов, белков и других веществ, что чаще наблюдается на практике. По данным многих авторов четкой корреляции между содержанием гемоглобина и клиническими проявлениями анемии почти никогда не бывает [10, 15]. Это объясняется тем, что при постепенном снижении содержания гемоглобина организм приспосабливается к небольшим степеням кислородного голодания. Наиболее постоянный симптом, сопровождающий анемические состояния, это бледность, часто сочетается с повышенной утомляемостью и раздражительностью. О тяжести течения судят по клиническим проявлениям и лабораторным данным. Клиническая симптоматика появляется обычно при анемиях средней степени тяжести. При легкой степени и скрытых формах анемических состояний явных клинических проявлений длительно может не быть или они могут быть минимальными.

При постановке на учет беременных женщин нами проводилось клиническое обследование, соответственно разработанной карте-схеме (табл. 2.2.1).

Таблица № 2.2.1

Частота встречаемости симптомов (%) у беременных женщин

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
Слабость	48,2	22,2	55,6	52,0	62,5
Сонливость	58,9	66,7	59,3	64,0	68,7
Головокружение	29,5	33,3	25,9	32,0	31,3
Шум в ушах	9,8	5,6	11,1	6,0	18,8
Мушки перед глазами	18,7	22,2	25,9	18,0	18,7
Одышка в покое	2,7	0,0	3,7	0,0	0,0
Одышка при физ. нагрузке	31,2	38,9	44,4	44,0	43,7
Сердцебиение в покое	3,6	0,0	0,0	2,0	6,3
Сердцебиение при физ. нагрузке	30,4	27,8	44,4	46,0	31,3
Обмороки *	5,4	0,0	18,5*	4,0	0,0
Снижение работоспособности	40,2	27,8	29,6	34,0	50,0
Носовые кровотечения	8,9	11,1	14,8	6,0	6,3
Гемморoidalные кровотечения	0,9	0,0	0,0	0,0	6,3
Сухость кожных покровов	41,1	27,8	14,8	34,0	56,2
Бледность кожных покровов *	43,7	38,9	44,4	46,0	81,2*
Ломкость ногтей	28,6	16,7	37,0	26,0	31,3
Выпадение волос	33,0	22,2	29,6	52,0	31,3
Пристрастие к запахам	47,3	27,8	25,9	38,0	43,8
Жжение языка	0,9	0,0	7,4	0,0	0,0
Извращение вкуса	16,1	16,7	18,5	10,0	25,0
Тошнота	46,4	27,8	40,7	32,0	37,5
Рвота	17,9	11,1	22,2	14,0	18,8
Усиленное слюноотделение	17,9	16,7	14,8	23,0	25,0
Затруднение глотания	1,8	5,6	0,0	0,0	0,0
Боли или тяжесть в эпигастр. обл.	22,3	33,3	25,9	34,0	18,7
Мышечные боли, слабость *	3,6	5,6	0,0	10,0	31,3*
Судороги	12,5	5,6	22,2	14,0	18,8
Запоры	24,1	27,8	3,7	10,0	18,8
Другие жалобы	30,4	33,3	14,8	26,0	25,0

Примечание. Достоверность * - $p < 0,05$
по Pearson Chi-square и M-L Chi-square (Максимум правдоподобия)

Сравнительная оценка частоты встречаемости симптомов по группам методом Pearson Chi-square и M-L Chi-square (Максимум правдоподобия) представляла следующую картину. Было выявлено, что латентная форма анемических состояний с нормальными показателями ферродинамики (ЛАС) наиболее часто сопровождалась сонливостью (66,7%), в равной степени головокружением и болями или тяжестью в эпигастральной области (по 33,3%), запорами (27,8%), мушками перед глазами (22,2%). У 11,1% случаев наблюдались незначительные носовые кровотечения по утрам, 5,6% женщин отмечали затрудненное глотание. При латентной (скрытой) форме дефицита железа (ЛДЖ) клинические изменения носили иной характер. Наиболее высокий процент беременных отмечали выпадение волос (52%). С равной частотой встречались бледность (46%), сердцебиение (46%) и одышка (44%) при физической нагрузке. Боли или тяжесть в эпигастральной области были у 34% женщин, усиленное слюноотделение у 23%, мышечные боли, слабость у 10% беременных.

Такие симптомы как слабость (САА – 55,6%, ЖДА – 62,5%), шум в ушах (САА – 11,1%, ЖДА – 18,8%), извращение вкуса (САА – 18,5%, ЖДА – 25,0%), рвота (САА – 22,2%, ЖДА – 18,8%), судороги (САА – 22,2%, ЖДА – 18,8%) наиболее часто наблюдались при явно выраженных анемических состояниях независимо от содержания железа в организме.

Продолжая сравнивать эти две группы анемий, был выделен ряд симптомов, характерных для каждой из них. При САА в 44,4% случаев встречались одышка и сердцебиение при физической нагрузке, в 40,7% - тошнота, ломкость ногтей – 37%, мушки перед глазами – 25,9%, носовые кровотечения – 14,8%, жжение языка – 7,4%. Сидеропения, обусловленная дефицитом железа при ЖДА, проявила себя в виде сонливости (68,7%), сухости кожных покровов (56,2%), снижения работоспособности (50%), пристрастия к запахам (43,8%), головокружения (31,3%), усиленного слюноотделения (25%), сердцебиения даже в покое (6,3%).

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинических проявлений анемических состояний у беременных женщин, проживающих в условиях микроэлементного дисбаланса, выявил ряд общих симптомов и особенностей для каждой формы изучаемого состояния.

Общие симптомы для латентных форм анемических состояний стали боли или тяжесть в эпигастральной области. При истинных анемиях таких симптомов больше: это слабость, шум в ушах, извращение вкуса, рвота, судороги.

Отличительный симптомокомплекс для ЛАС включал головокружение, затрудненное глотание, запоры, мушки перед глазами, незначительные носовые кровотечения по утрам. Клинические признаки при САА к двум последним симптомам дополнились одышкой при физической нагрузке, тошнотой, ломкостью ногтей, жжением языка.

Для ЛДЖ было характерно выпадение волос, бледность, усиленное слюноотделение, мышечные боли и слабость, сердцебиение при физической нагрузке. При ЖДА, как проявление явного дефицита железа, более часто встречались сонливость, сухость кожных покровов, снижение работоспособности, пристрастие к запахам, сердцебиение даже в покое. Значительно увеличился процент беременных с бледностью, усиленным слюноотделением, мышечными болями и слабостью.

В подтверждении мнения ряда авторов нами были получены достоверные различия только по трем симптомам. При ЖДА у 81,2 % беременных наблюдалась бледность кожных покровов ($p < 0,05$) и в 31,3 % случаев – мышечные боли и слабость ($p < 0,05$). Характерной особенностью клинического проявления САА явились обмороки до 18,5 % ($p < 0,05$).

2.3 ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОГРАММЫ У ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Изучение различных изменений красной крови имеет важное диагностическое значение, т.к. анемия – это снижение количества гемоглобина, эритроцитов, гематокрита относительно ранее установленных нормальных их значений для здоровых людей того же возраста, пола, расы, проживающих в аналогичных природных условиях [236].

В медицинской практике наиболее распространен общий клинический анализ крови, регламентированный приказом Министерства здравоохранения РФ № 64 от 21 февраля 2000 года. При постановке на учет вначале проводили общий клинический анализ крови, включающий в себя определение гемоглобина (Hb), количества эритроцитов (Эр.), лейкоцитов (Лейк.), тромбоцитов (Тромб.), длительность кровотечения (Дл. кр.), время свертывания (Вр. Св.), вычисление цветового показателя (ЦП), гематокрита (Ht), приготовление мазка крови [97, 106, 235].

Унифицированный микроскопический метод эритроцитометрии с помощью окуляр-микрометра подразумевает определение размеров эритроцитов (диаметр) и вычисление их индексов для более полной характеристики состояния системы эритронов.

Количество лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ проводили по традиционным методикам. Важным этапом изучения клеток явилось их морфологическое исследование с приготовлением мазка, его фиксацией, окрашиванием и просмотром под микроскопом с вычислением лейкоцитарной формулы.

Сравнительная характеристика лабораторных данных группы сравнения при беременности и вне беременности

Исходя из выше предложенного определения анемии о том, что показатели должны оцениваться в сравнении с относительно ранее установленными нормальными их значениями для здоровых людей

того же возраста, пола, расы, проживающих в аналогичных природных условиях, мы сочли необходимым провести сравнительный анализ не только 5 групп беременных с различными формами анемических состояний, но и группы сравнения вне беременности (6 группа).

Шестую группу составили 31 молодая женщина в возрасте $23,4 \pm 0,87$ (19-36) лет, не имеющих хронических заболеваний, практически здоровых на момент обследования.

Для сравнения была взята 1-ая группа беременных женщин (170 человек) с нормальными показателями крови (без скрытых или явных анемических состояний). Возрастной аспект женщин также приходился на период их репродуктивного пика $26,1 \pm 0,36$ (18-38) лет.

Даже при нормально протекающей беременности происходят значительные изменения в организме женщины, связанные с гестацией. Вследствие аутогемодилюции с прогрессированием беременности снижаются содержание гемоглобина и показатель гематокрита. Отмечено постепенное увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов, а также увеличение СОЭ [113]. Ввиду тенденции к повышенной агрегации эритроцитов в течение всей беременности СОЭ не может служить достоверным признаком воспалительного процесса.

Оценка данных общего анализа крови двух групп выявила следующие изменения (табл. 2.3.1), которые связаны с наличием беременности и, несмотря на то, что показатели находились в пределах нормы, различия статистически были достоверны, их интерпретацию следует расценить как различные функциональные особенности состояния эритрона.

У беременных женщин контрольной группы (1-я группа) в сравнении с 6-й группой (Рис. 2.3.1) отмечено достоверное снижение Hb до $128,01 \pm 0,66$ г/л и $137,81 \pm 1,97$ г/л ($p < 0,001$), гематокрита до $37,81 \pm 0,29\%$ и $44,28 \pm 0,81\%$ ($p < 0,001$) соответственно. Количество эритроцитов и цветной показатель при

нормально протекающей беременности практически не изменены в сравнении с 6-й группой (вне беременности).

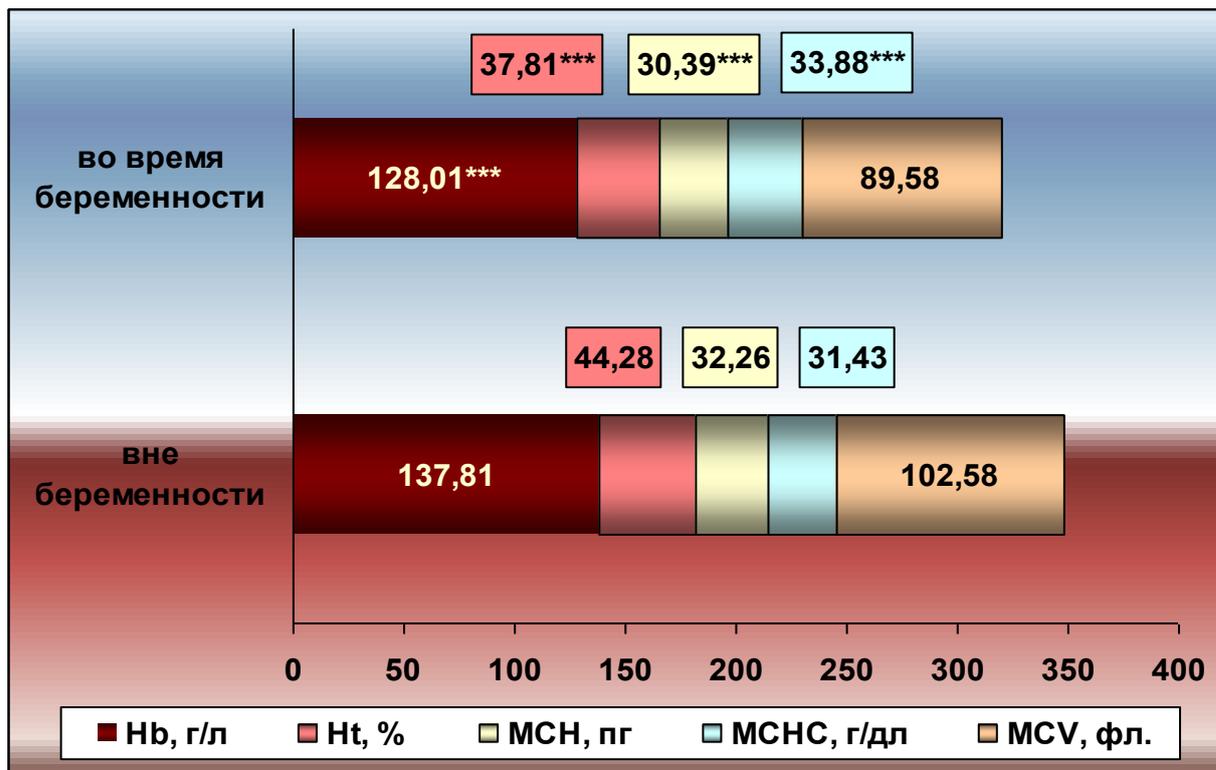


Рис. 2.3.1 Некоторые показатели красной крови у женщин вне и во время беременности, проживающих в условиях Приамурья.

нормально протекающей беременности практически не изменены в сравнении с 6-й группой (вне беременности).

Определение среднего содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCH, MCHC), среднего объема эритроцитов (MCV) позволяют оценить процессы, происходящие в эритроците, и принадлежат к обязательным анализам по оценке обмена железа. С наступлением беременности эти показатели не должны нарушаться.

В группе сравнения у беременных женщин индексы эритроцитов сохранялись в пределах нормы. Однако, в сравнении с данными, полученными при обследовании женщин контрольной группы вне беременности, эти показатели были достоверно ниже и составляли: MCH в 1-й группе – $30,39 \pm 0,15$ пг, в 6-й – $32,26 \pm 0,63$ пг ($p < 0,001$), MCV в 1-й группе – $89,58 \pm 0,58$ fl, в 6-й – $102,58 \pm 3,00$ fl ($p < 0,001$). Необходимо заметить, что MCV у женщин вне беременности выше

показателей, представленных данными литературы ряда авторов [82, 138], диапазон нижней и верхней границ при квартальном анализе на уровне 91,3-112,8 fl. Учитывая, что второй индекс МСНС означает соотношение содержания Hb к объему клетки, а средний объем эритроцитов при беременности относительно уменьшился, то вполне объяснимо увеличение показателей МСНС в 1-й группе до $33,88 \pm 0,18$ г/дл в сравнении с 6-й группой $31,43 \pm 0,41$ г/дл ($p < 0,001$).

Развитие беременности вызвало активацию выработки элементов белой крови в виде лейкомоидной реакции [278].

В связи с этим в первой группе зарегистрировано достоверное повышение общего количества лейкоцитов крови $7,83 \pm 0,18 \cdot 10^{12}/л$ со сдвигом в сторону сегментоядерных нейтрофилов до $66,73 \pm 0,55\%$ в сравнении с $5,76 \pm 0,20 \cdot 10^{12}/л$ ($p < 0,001$) и $54,78 \pm 2,19\%$ ($p < 0,001$) у женщин 6-й группы. В 2,6 раз увеличено СОЭ: в 1-й группе – $7,04 \pm 0,80$ мм/ч, во 6-й группе – $18,19 \pm 0,70$ мм/ч ($p < 0,001$). На этом фоне отмечено достоверное снижение общего процента лимфоцитов крови у беременных женщин контрольной группы $25,64 \pm 0,47\%$ против $37,70 \pm 2,05\%$ ($p < 0,001$), что является отражением перестройки иммунологической реактивности женщины во время беременности.

Оценка результатов общего анализа крови при различных формах анемических состояний у беременных

В дальнейшем проведен анализ данных обследования беременных женщин 5-ти групп. Основными диагностическими критериями формирования групп были показатели гемоглобина, гематокрита, сывороточного железа и ферритина.

Принимая во внимание данные литературы и свои исследования, нами разработаны основные критерии диагностики различных форм анемических состояний у беременных женщин по некоторым гематологическим показателям (табл. 2.3.2): общему гемоглобину, гематокриту, с учетом содержания эритроцитов и цветного показателя.

Основные критерии диагностики различных форм анемических состояний у беременных женщин по гематологическим показателям

		Преданемия			Анемия	
Срок бер-ти		N	ЛАС	ЛДЖ	САА	ЖДА
Hb	5-20 н.	120 и >	119 - 115	115 и >	114 и <	114 и <
	21-30 н.	115 и >	114 - 111	114 - 111	110 и <	110 и <
	31-40 н.	110 и >		110 и >	109 и <	109 и <
Эр.			N или измен.		< 3,9	
Ц.п.			N или измен.		> 0,85	< 0,85
Ht			34-42	33 и <	34-42	33 и <

Диагнозы анемических состояний у беременных были поставлены соответственно представленной таблицы. Анализ полученных данных показал (табл. 2.3.3), что группа сравнения не имела каких-либо изменений со стороны красной крови.

Показатели, характеризующие остальные группы с различными формами анемических состояний, сравнивались с первой, как с группой сравнения (или контроля). Отмечено (Рис. 2.3.2) достоверное снижение Hb до $116,1 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,001$) при ЛАС. Особенно это выражено при анемиях как САА до $107,9 \pm 0,4$ г/л ($p < 0,001$), так и ЖДА до $104,7 \pm 0,7$ г/л ($p < 0,001$). Минимальное значение Hb при САА – 95 г/л и максимальное – 114 г/л, при ЖДА – 76 г/л и 114 г/л соответственно.

Таблица 2.3.3

Показатели гемограммы у беременных женщин при анемических состояниях и в группе сравнения

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
Нб, г/л	128,0±0,7	116,1±0,3***	107,9±0,4***	122,3±0,9***	104,7±0,7***
Min.- Max.	110-154	111-119	95-114	110-155	76-114
L Q-U Q	121-133	115-117,5	105-111	114-127	102-110
Er, x 10 ¹² /л	4,21±0,02	3,83±0,03***	3,60±0,02***	4,01±0,03***	3,55±0,03***
Min.- Max.	3,4-5,2	3,37-4,3	3,2-4,01	3,09-4,9	2,8-4,6
L Q-U Q	4-4,4	3,72-3,95	3,5-3,72	3,8-4,25	3,4-3,7
Ц.П.	0,90±0,004	0,90±0,01	0,89±0,005	0,90±0,004	0,88±0,004***
Min.- Max.	0,8-1,05	0,8-0,99	0,8-1	0,8-1	0,73-1
L Q-U Q	0,87-0,94	0,87-0,92	0,87-0,91	0,88-0,93	0,87-0,9
Тромб. x10 ⁹ /л	247,3±1,9	238,3±5,2	240,1±3,8	249,8±3,2	237,8±3,7*
Min.- Max.	180-319	180-292	178-300	160-329	183-330
L Q-U Q	236-260	224-257	220-258,2	230-265	212-255
Лейк. x10 ⁹ /л	7,8±0,2	8,4±0,4	7,8±0,2	7,8±0,2	7,7±0,2
Min.- Max.	3,7-20	3,8-13,7	3,7-12,6	3,7-15,7	3,3-13,8
L Q-U Q	6,1-9	6,9-9,8	6,5-9	5,8-9,2	6,3-8,85
п/я %	1,77±0,11	2,33±0,32*	2,73±0,26***	2,43±0,19**	2,23±0,20*
Min.- Max.	0-7	0-12	0-11	0-11	0-10
L Q-U Q	1-2	1-3	1-4	1-3	1-3
с/я %	66,7±0,6	68,9±0,9	67,7±0,7	67,3±0,6	68,3±0,7
Min.- Max.	42-81	43-79	42-80	49-82	48-83
L Q-U Q	63-71	66-73	65-72	63-72	63-72,5

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

Таблица 2.3.3 (продолжение)

Показатели гемограммы у беременных женщин при анемических состояниях и в группе сравнения

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
лим. %	25,6±0,5	23,4±1,0*	23,9±0,7*	24,9±0,5	24,2±0,6
Min.- Max.	13-47	12-48	4-49	12-42	10-45
L Q-U Q	21-28	19-26	20-27	21-28	21-28
мон. %	4,4±0,2	4,3±0,3	4,7±0,3	4,4±0,2	4,4±0,3
Min.- Max.	0-15	1-9	1-27	0-14	0-15
L Q-U Q	3-6	3-6	3-6	3-6	2-5
ретикул. %	3,9±0,5	3,7±0,4	4,5±0,5	4,0±0,4	6,3±0,6*
Min.- Max.	1-8	2-7	1-10	1-8	2-14
L Q-U Q	2-5	2-4	2-6	3-6	4-8
СОЭ мм/час	18,2±0,7	19,0±1,4	27,2±1,2***	21,5±1,0**	24,6±1,2***
Min.- Max.	3-52	5-50	4-65	5-53	3-65
L Q-U Q	12-23	12-25	20-35	13-30	15-31,5
Длит. кров., мин.	1,46±0,07	1,44±0,12	1,48±0,06	1,35±0,06	1,31±0,05
Min.- Max.	0,27-5	0,33-4	0,5-3	0,2-3,35	0,5-3
L Q-U Q	1-2	0,98-1,67	1,01-1,67	1-1,875	1-1,46
Вр. сверт., мин.	4,18±0,08	4,69±0,15**	4,37±0,14	4,11±0,08	4,50±0,12*
Min.- Max.	2-9	2-7,1	1,4-9,3	1,15-7	2-8,3
L Q-U Q	3,5-4,5	4,25-5,08	4-5	3,5-4,4	4,1-5,05
Ht, %	37,8±0,3	35,8±0,4***	33,9±0,4***	36,4±0,3**	32,3±0,4***
Min.- Max.	27-49	30-41	26-45	30-43	19-44
L Q-U Q	36-40	34-38	32-36	34-39	30-34

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

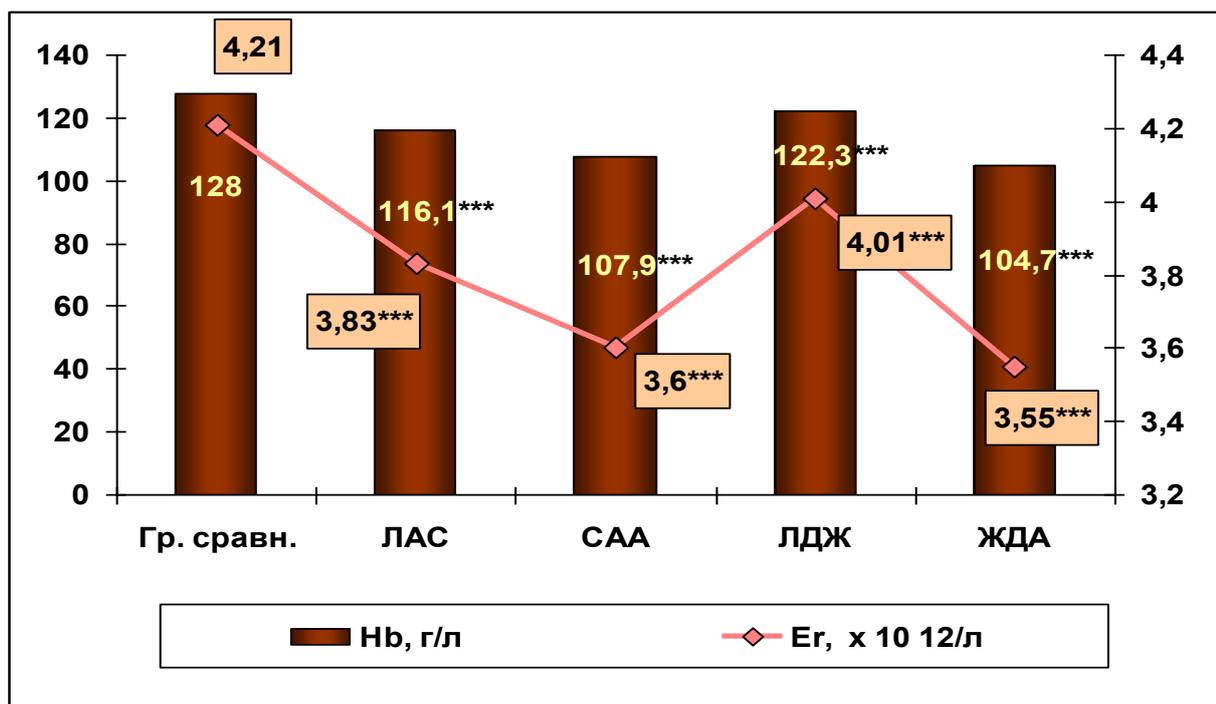


Рис. 2.3.2 Содержание гемоглобина и эритроцитов у беременных женщин.

При скрытой форме дефицита железа (ЛДЖ) Hb достоверно снижен по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$), хотя показатели оставались в пределах нормы $122,3 \pm 0,9$ г/л. Минимальное значение Hb 110 г/л, максимальное 155 г/л.

При квартальной оценке показателей Hb (50% из выборки) разброс значений соответствовал при ЛАС – 115 и 117,5 г/л, при САА – 105 и 111 г/л, при ЖДА – 102 и 110 г/л, при ЛДЖ – 114 и 127 г/л.

Как видно из приведенных данных во всех 4-х группах анемических состояний имело место достоверное снижение эритроцитов по сравнению с контрольной группой.

При ЛАС количество эритроцитов составило $3,83 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,001$), минимум – $3,37 \times 10^{12}/л$, максимум $4,3 \times 10^{12}/л$, при САА – $3,60 \pm 0,02 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,001$), минимум - $3,2 \times 10^{12}/л$, максимум - $4,01 \times 10^{12}/л$, при ЖДА – $3,55 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,001$), минимальный показатель – $2,8 \times 10^{12}/л$, максимальный – $4,6 \times 10^{12}/л$.

При ЛДЖ осталась та же тенденции, что и при оценке Hb, т.е. эритроциты снижались по сравнению с контрольной группой

$4,01 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,001$), но оставались нормальными в сравнении с данными литературы.

Только при ЖДА отмечалось достоверное снижение цветового показателя до $0,88 \pm 0,004$ ($p < 0,001$) и увеличение ретикулоцитов до $6,3 \pm 0,6$ % ($p < 0,05$) по сравнению с группой сравнения (Рис. 2.3.3), что подтверждает характер анемии в данной группе.

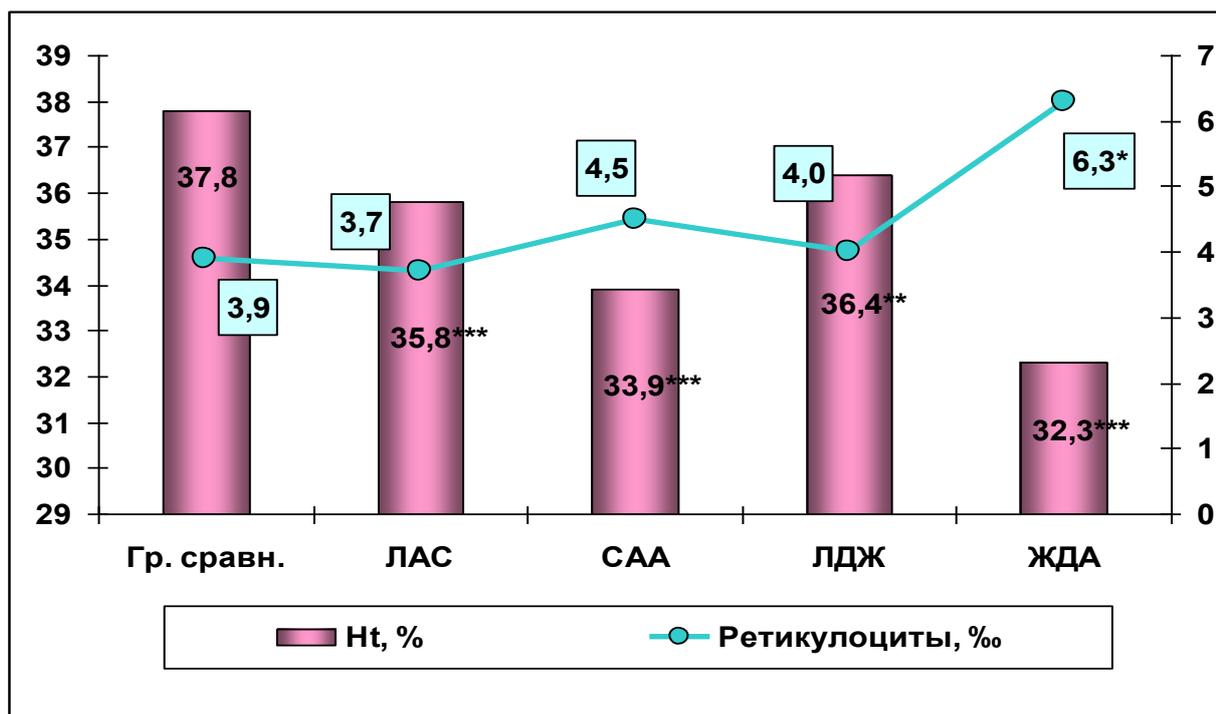


Рис. 2.3.3 Содержание гематокрита и ретикулоцитов у беременных женщин.

Минимальные же значения цветового показателя при всех анемических состояниях были 0,8, при ЖДА - 0,73. Обязательным диагностическим параметром в спектре эритроцитограммы является гематокрит. Достоверное снижение характеризовало все анемические состояния. Не зависимо от содержания железа как при латентных, так и при явных анемических состояниях, цифры составляли: при ЛАС – $35,8 \pm 0,4$ % ($p < 0,001$), при ЛДЖ – $36,4 \pm 0,3$ % ($p < 0,01$), в большей степени при САА – $33,9 \pm 0,4$ % ($p < 0,001$), при ЖДА – $32,3 \pm 0,4$ % ($p < 0,001$), в группе сравнения $37,8 \pm 0,3$ %. До 50 % женщин (по данным квартального анализа) находились в диапазоне при САА – 32-36%, при ЖДА – 30-34%.

Таблица 2.3.4

Показатели эритроцитометрии у беременных женщин

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
MCV, фл.	89,58±0,58	92,50±1,25*	94,32±1,16***	90,71±0,80	90,50±1,03
Min.- Max.	71,2-107,9	78,0-105,1	78,9-125,0	70,2-119,7	68,2-115,8
L Q-U Q	85,0-93,4	88,5-98,5	89,0-97,3	86,0-95,0	86,0-94,0
Ср.Т, эр. мкм	2,01±0,02	2,05±0,04	2,06±0,02	2,04±0,02	2,12±0,02**
Min.- Max.	1,8-2,2	1,9-2,3	1,9-2,3	1,9-2,3	1,9-2,6
L Q-U Q	1,9-2,1	1,9-2,2	2,0-2,1	2,0-2,2	2,1-2,2
MCH, пг	30,39±0,15	30,27±0,26	29,64±0,20**	30,31±0,21	29,28±0,21***
Min.- Max.	26,9-36,5	26,0-34,4	27,0-34,7	26,0-40,1	24,8-34,0
L Q-U Q	29,0-31,7	29,0-31,1	29,0-30,3	29,0-31,0	28,4-30,0
MCHC, г/дл	33,88±0,18	32,58±0,38***	32,16±0,24***	33,37±0,20	32,45±0,22***
Min.- Max.	26,7-44,4	28,0-39,0	23,3-38,3	27,0-41,0	25,0-37,5
L Q-U Q	33,0-34,5	30,0-34,1	31,0-33,0	32,0-34,4	31,3-33,0
Диам.эр. мкм	7,50±0,06	7,50±0,08	7,45±0,05	7,47±0,04	7,33±0,05*
Min.- Max.	6,9-7,9	7,0-8,0	6,9-8,0	7,0-8,0	6,7-8,0
L Q-U Q	7,4-7,7	7,3-7,8	7,3-7,7	7,3-7,6	7,2-7,5
Сфер.инд., ед.	3,70±0,06	3,64±0,09	3,58±0,04	3,63±0,04	3,45±0,04***
Min.- Max.	3,1-4,4	3,0-4,3	3,1-4	3,2-4,1	2,8-4,1
L Q-U Q	3,5-3,9	3,4-3,9	3,4-3,8	3,4-3,8	3,3-3,5

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Параметры белой крови (табл. 2.3.3) соответствовали тем изменениям, которые характеризовали саму беременность: увеличение лейкоцитов, сегментоядерных нейтрофилов, снижение лимфоцитов отмечалось при всех формах анемических состояний, в том числе и в контрольной группе беременных по сравнению с 6-й группой (женщины вне беременности).

Особый интерес вызвало достоверное снижение лимфоцитов крови у беременных женщин, поступивших с диагнозами ЛАС и САА, не только в сравнении с данными 1-й контрольной группы беременных, но и с 6-й группой и данными литературы. При ЛАС процентное содержание лимфоцитов составило $23,4 \pm 1,0 \%$ ($p < 0,05$), при САА – $23,9 \pm 0,7 \%$ ($p < 0,05$).

Показатель MCV является одним из информативных для диагностики анемических состояний [97]. В наших исследованиях дана интерпретация показателей эритроцитометрии, проведенной у беременных женщин с различными формами анемических состояний (табл. 2.3.4). Было отмечено, что в группе беременных женщин с нормально протекающей беременностью средний объем эритроцитов (MCV) находился в пределах общепринятой нормы, но он снижен при сопоставлении с группой сравнения у женщин вне беременности в условиях нашего региона.

При анемических состояниях (Рис. 2.3.4), сопровождающихся дефицитом железа, MCV остается на том же уровне. Средний объем эритроцитов при нормальном содержании железа поднялся до верхней границы нормы при ЛАС – $92,50 \pm 1,25$ fl ($p < 0,05$), при САА – $94,32 \pm 1,16$ fl ($p < 0,001$) и стал достоверно выше показателей, представленных у беременных в группе сравнения $89,58 \pm 0,58$ fl. Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) достоверно снижено (Рис. 2.3.5) при анемиях независимо от концентрации железа: САА – $29,64 \pm 0,20$ пг ($p < 0,01$), ЖДА – $29,28 \pm 0,21$ пг ($p < 0,001$). Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) также достоверно снижена при анемических состояниях железонасыщенного характера: ЛАС – $32,58 \pm 0,38$ г/дл ($p < 0,001$),

САА - $32,16 \pm 0,24$ г/дл ($p < 0,001$) и при ЖДА - $32,45 \pm 0,22$ г/дл ($p < 0,001$).

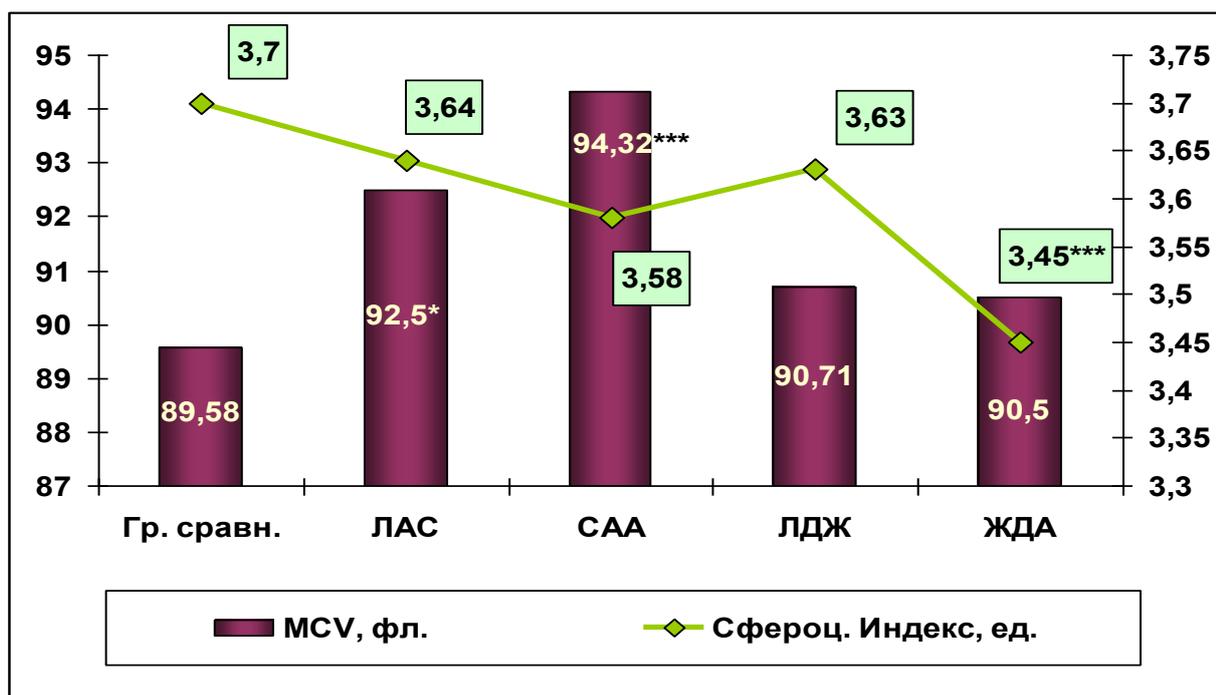


Рис. 2.3.4 Показатели среднего объема эритроцитов и сфероцитарного индекса у беременных женщин.

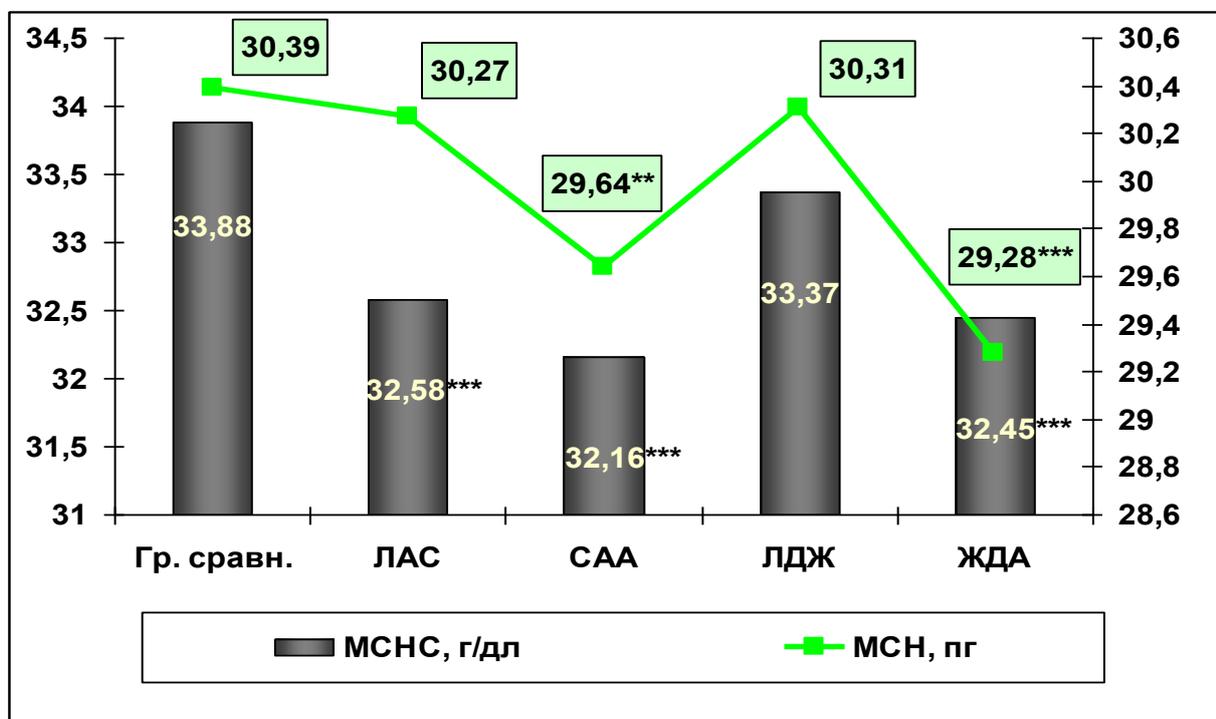


Рис. 2.3.5 Некоторые показатели эритроцитометрии у беременных женщин.

Для ЖДА характерно (Рис. 2.3.6) более резкое повышение такого показателя как средняя толщина эритроцитов $2,12 \pm 0,02$ мкм, в группе сравнения $2,01 \pm 0,02$ мкм ($p < 0,01$), при снижении среднего диаметра эритроцитов $7,33 \pm 0,05$ мкм, в группе сравнения $7,50 \pm 0,06$ мкм ($p < 0,05$) и сфероцитарного индекса $3,45 \pm 0,04$ мкм, в группе сравнения $3,70 \pm 0,06$ мкм ($p < 0,001$).

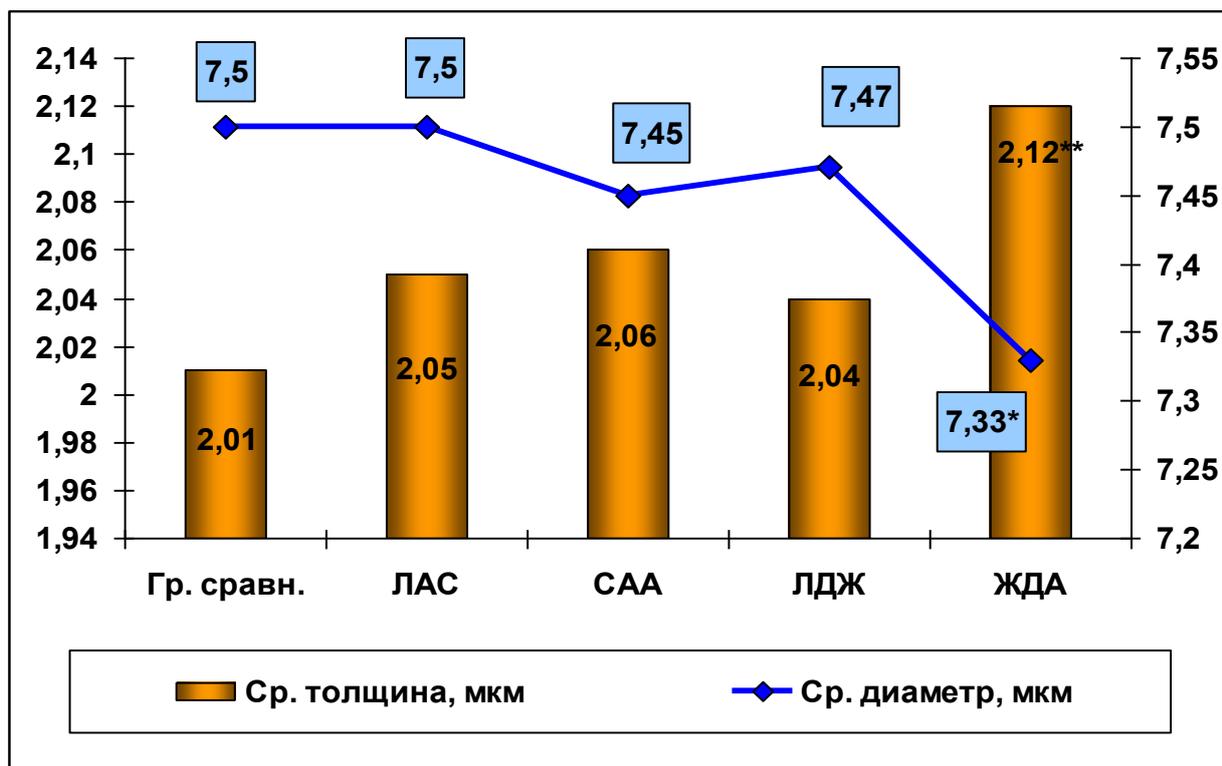


Рис. 2.3.6 Показатели средней толщины и диаметра эритроцитов у беременных женщин.

Таким образом, сравнивая данные, полученные при проведении анализов гемограммы у беременных женщин с нормальными показателями красной крови на момент обследования и женщин такого же возраста вне беременности, выявлены достоверные результаты с признаками напряжения некоторых элементов периферического звена эритрона. В группе сравнения у женщин вне беременности – это повышение среднего объема эритроцитов. У беременных контрольной группы параллельно

изменениям, соответствующим периоду гестации, отмечены нарушения в виде уменьшения среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (MCH) и, соответственно, увеличения концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC), которые свидетельствуют о скрытых патологических сдвигах в системе эритрона. При всех анемических состояниях отмечено достоверное снижение общего гемоглобина крови, количества эритроцитов, гематокрита, MCH, MCHC, увеличение палочкоядерных нейтрофилов, время свертывания и ускорение СОЭ. Выявлены особенности ЛАС и САА, которые заключались в достоверном повышении MCV и снижении лимфоцитов крови. Железодефицитные состояния характеризовались более выраженными достоверными изменениями в виде снижения цветного показателя, количества тромбоцитов, повышение базофилов, ретикулоцитов, сфероцитарного индекса, увеличения среднего диаметра и толщины эритроцитов.

Анализ показателей гемограммы у беременных в зависимости от триместров

Всю беременность условно принято делить на 3 периода или 3 триместра: от 0 до 13 недель, 13-27 недель и 28-40 недель. В соответствии с потребностями организма беременной женщины и её плода во время беременности увеличиваются объем циркулирующей крови и ее компонентов. Этот процесс может начинаться с 6-8 недель, чаще со II триместра и достигает максимума в III триместре. Увеличение идет преимущественно за счет плазмы, объем которой в III триместре превышает уровень I триместра на 40-42 %, объем эритроцитов – только на 10-15%.

В связи с так называемым феноменом физиологической гемодилуции у беременных женщин отмечается снижение гемоглобина, эритроцитов и гематокрита, но уровень снижения должен оцениваться соответственно сроку гестации (табл. 2.3.2).

Учитывая наличие гемодилуции и связанные с ней изменения, проведены исследования крови в разные периоды беременности, а именно по триместрам (табл. 2.3.5).

Таблица 2.3.5

Показатели гемограммы и эритроцитометрии
у беременных женщин контрольной группы по триместрам

	1 тр. (n=78)	2 тр. (n=73)	3 тр. (n=14)
	M±m	M±m	M±m
Нв, г/л	131,79±0,87	126,21±0,92***	117,07±1,79***
Er, x 10 ¹² /л	4,30±0,04	4,16±0,04**	3,95±0,08*
Ц.П.	0,91±0,01	0,90±0,01	0,89±0,01
Тромб. x10 ⁹ /л	248,35±2,64	245,37±3,06	251,57±10,52
Лейк. x10 ⁹ /л	7,13±0,28	8,22±0,23**	10,35±0,54***
п/я, %	1,72±0,17	1,59±0,15	3,00±0,42***
с/я, %	65,24±0,78	68,18±0,79**	69,00±2,72
баз. %	0,04±0,02	0,04±0,03	0,00±0,00
э. %	1,17±0,20	1,01±0,17	0,91±0,34
лим. %	26,56±0,70	24,76±0,65	23,18±2,43
мон. %	5,21±0,33	3,77±0,22***	3,64±0,41
ретик. %	4,33±0,99	3,71±0,68	3,50±1,50
СОЭ мм/час	14,32±0,85	19,22±0,85***	30,86±2,56***
Дл. кров., мин.	1,44±0,11	1,52±0,10	1,17±0,08
Вр. сверт., мин.	4,12±0,14	4,29±0,12	4,27±0,22
Нт, %	39,34±0,38	36,74±0,36***	34,56±1,39*
МСV, фл.	91,44±0,75	88,10±0,88**	87,53±3,41
Ср.Т эр. мкм	2,00±0,02	2,00±0,03	2,09±0,05
МСН, пг	30,60±0,22	30,29±0,22	29,02±0,62
МСНС, г/дл	33,55±0,28	34,22±0,23	33,10±0,39*
Диам.эр. мкм	7,58±0,10	7,49±0,07	7,35±0,26
Сфер.инд, ед.	3,76±0,08	3,72±0,09	3,50±0,21

Примечание. Достоверность различий между предыдущими триместрами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Достоверное снижение MCV во 2-м триместре $88,10 \pm 0,88$ фл. ($p < 0,01$) оставалось без изменения и в конце беременности $87,53 \pm 3,41$ фл.

У беременных женщин контрольной группы (группы сравнения), обследованных в разные сроки гестации на момент обращения, отмечалось (Рис. 2.3.7, 2.3.8) достоверное плавное снижение Hb соответственно 1, 2, 3 триместрам: $131,79 \pm 0,87$ г/л, $126,21 \pm 0,92$ г/л ($p < 0,001$), $117,07 \pm 1,79$ г/л ($p < 0,001$); эритроцитов: $4,30 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$, $4,16 \pm 0,04 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,01$), $3,95 \pm 0,08 \times 10^{12}/л$ ($p < 0,05$); гематокрита: $39,34 \pm 0,38\%$, $36,74 \pm 0,36\%$ ($p < 0,001$), $34,56 \pm 1,39$ ($p < 0,05$).

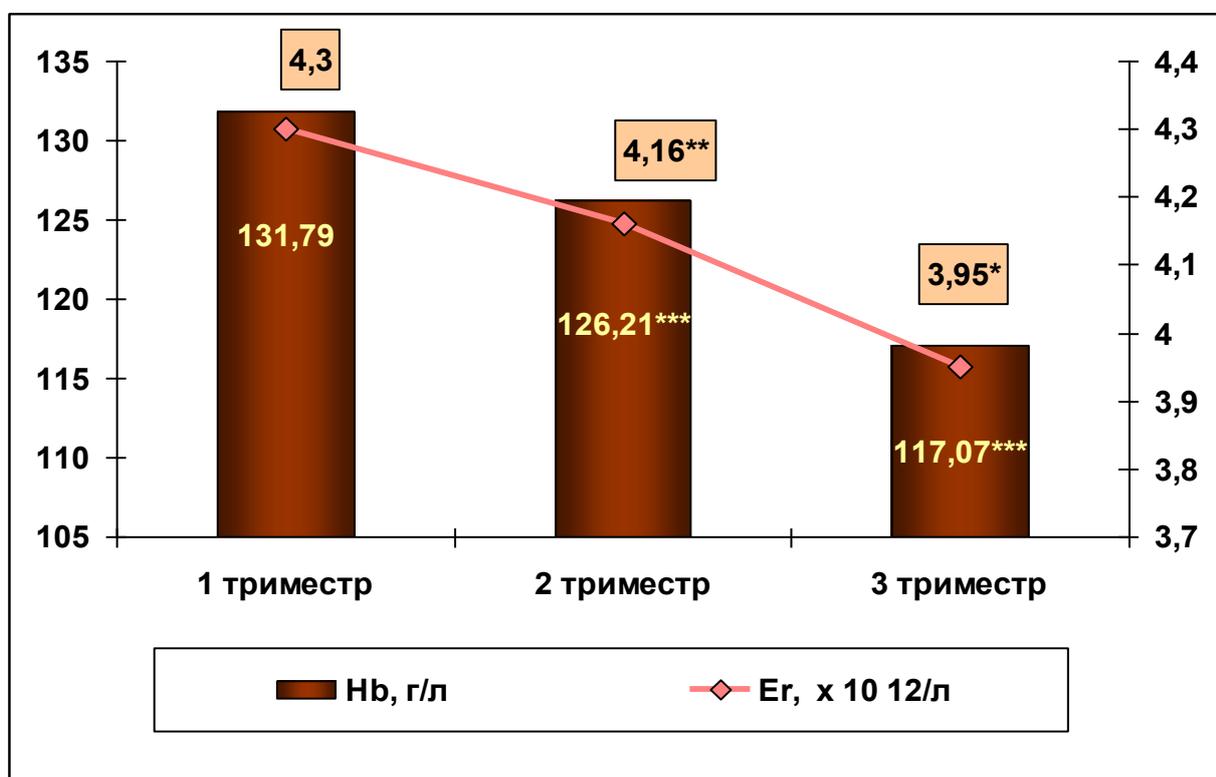


Рис. 2.3.7 Содержание гемоглобина и эритроцитов у беременных женщин контрольной группы по триместрам.

Выявлены изменения и со стороны белой крови: повышение лейкоцитов: $7,13 \pm 0,28 \times 10^9/л$, $8,22 \pm 0,23 \times 10^9/л$ ($p < 0,01$), $10,35 \pm 0,54 \times 10^9/л$ ($p < 0,001$), СОЭ: $14,32 \pm 0,85$ мм/час, $19,22 \pm 0,85$ мм/час ($p < 0,001$), $30,86 \pm 2,56$ мм/час ($p < 0,001$), во 2-м триместре – нейтрофильный сдвиг сегментоядерных до $68,18 \pm 0,79\%$ ($p < 0,01$), в

3-ем триместре и палочкоядерных лейкоцитов $3,00 \pm 0,42\%$ ($p < 0,001$). В ряде показателей, таких как лимфоциты, ретикулоциты, средний диаметр эритроцитов и сфероцитарный индекс имели четкие тенденции к снижению от 1-го триместра к 3-ему.

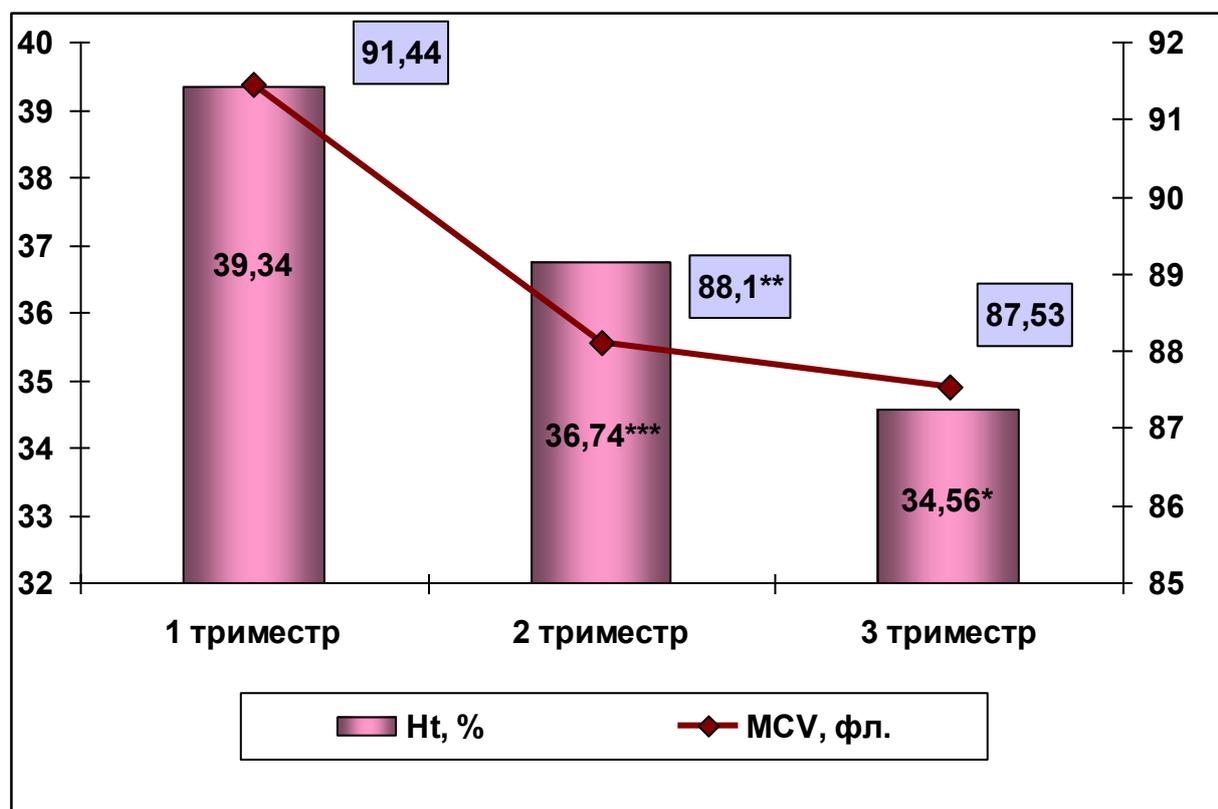


Рис. 2.3.8 Показатели гематокрита и MCV у беременных женщин контрольной группы по триместрам.

Латентное анемическое состояние (преданемия) без нарушения ферродинамики обнаружено у беременных женщин только в 1-м (10 чел.) и 2-м (35 чел.) триместрах. Достоверных изменений в показателях гемограммы и эритроцитометрии не выявлено (табл. 2.3.6).

Тенденции к снижению Hb, Ht, тромбоцитов, лимфоцитов, MCV, к повышению лейкоцитов, палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, СОЭ, ретикулоцитов и сфероцитарного индекса лишь подтвердили не резко выраженный скрытый характер начинающихся изменений, связанных с анемическим состоянием.

Таблица 2.3.6

Показатели гемограммы и эритроцитометрии
у беременных женщин с ЛАС по триместрам

	1 тр. (n=10)	2 тр. (n=35)
	M±m	M±m
Нв, г/л	117,20±0,53	115,97±0,40
Ег, х 10 ¹² /л	3,87±0,03	3,83±0,03
Ц.П.	0,89±0,00	0,90±0,01
Тромб. х10 ⁹ /л	246,67±9,99	233,82±6,36
Лейк. х10 ⁹ /л	7,42±0,65	8,56±0,41
п/я, %	1,44±0,34	2,53±0,39
с/я, %	67,89±2,08	69,30±1,13
баз. %	0,00±0,00	0,03±0,03
э. %	0,78±0,28	1,15±0,26
лим. %	26,11±2,32	22,55±1,13
мон. %	3,89±0,51	4,44±0,36
ретик. ‰	3,25±0,48	3,70±0,54
СОЭ мм/час	13,00±2,83	20,41±1,59*
Дл. кров., мин.	1,58±0,23	1,46±0,14
Вр. сверт., мин.	5,20±0,47	4,56±0,15
Нт, %	37,44±0,85	35,52±0,52
МСV, фл.	96,07±1,79	91,76±1,49
Ср.Т эр. мкм	2,15±0,09	2,02±0,04
МСН, пг	30,09±0,34	30,38±0,33
МСНС, г/дл	31,48±0,77	32,76±0,45
Диам.эр. мкм	7,51±0,15	7,52±0,11
Сфер.инд, ед.	3,48±0,22	3,71±0,11

Примечание. Достоверность различий между предыдущими триместрами: * - p<0,05

При САА наблюдалось (табл. 2.3.7, Рис. 2.3.9, 2.3.10) снижение Нв с начала беременности, достигнув 105,21±1,09 г/л (p<0,01) у женщин 3-го триместра и достоверное снижение Нт во 2-м 33,73±0,36 % (p<0,001) и 3-ем 31,55±0,74 % (p<0,05) триместрах. При этом количество эритроцитов, цветовой показатель, МСН не изменялись.

Таблица 2.3.7

Показатели гемограммы и эритроцитометрии
у беременных женщин с САА по триместрам

	1 тр. (n=14)	2 тр. (n=65)	3 тр. (n=14)
	M±m	M±m	M±m
Нб, г/л	108,21±1,51	108,38±0,49	105,21±1,09**
Ег, $\times 10^{12}/л$	3,57±0,06	3,62±0,02	3,54±0,05
Ц.П.	0,90±0,02	0,89±0,01	0,89±0,01
Тромб. $\times 10^9/л$	238,75±11,28	238,63±4,28	245,40±13,09
Лейк. $\times 10^9/л$	6,54±0,43	7,65±0,23*	9,66±0,56***
п/я, %	1,62±0,24	2,42±0,27	4,86±1,00***
с/я, %	68,62±0,98	67,87±0,94	65,75±1,57
баз. %	0,08±0,08	0,04±0,03	0,08±0,08
э. %	1,00±0,45	1,02±0,16	1,08±0,19
лим. %	24,69±0,75	24,51±0,91	20,92±2,03
мон. %	4,08±0,43	4,42±0,30	6,57±1,73*
ретикул. ‰	1,50±0,29	4,89±0,61*	6,33±0,33
СОЭ мм/час	21,43±2,77	25,17±1,24	41,50±3,06***
Дл. кров., мин.	1,47±0,16	1,57±0,07	1,14±0,12*
Вр. сверт., мин.	4,52±0,53	4,48±0,17	3,83±0,22
Нт, %	36,83±1,03	33,73±0,36***	31,55±0,74*
МСV, фл.	102,12±3,44	92,66±1,07***	89,83±2,20
МСН, пг	30,08±0,65	29,57±0,19	29,17±0,31
МСНС, г/дл	30,33±0,94	32,36±0,26**	32,86±0,29
Диам.эр. мкм	7,58±0,12	7,49±0,06	7,24±0,08
Ср.Т эр. мкм	2,06±0,04	2,04±0,02	2,13±0,04*
Сфер.инд, ед.	3,66±0,11	3,62±0,05	3,38±0,07*

Примечание. Достоверность различий между предыдущими триместрами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Отмечена реакция со стороны моноцитов в сторону увеличения $6,57 \pm 1,73$ % ($p < 0,05$) к концу беременности, а также ретикулоцитов во 2-м $4,89 \pm 0,61$ ‰ ($p < 0,05$) и 3-ем $6,33 \pm 0,33$ ‰ ($p > 0,05$) триместрах. СОЭ за период гестации увеличилось почти вдвое.

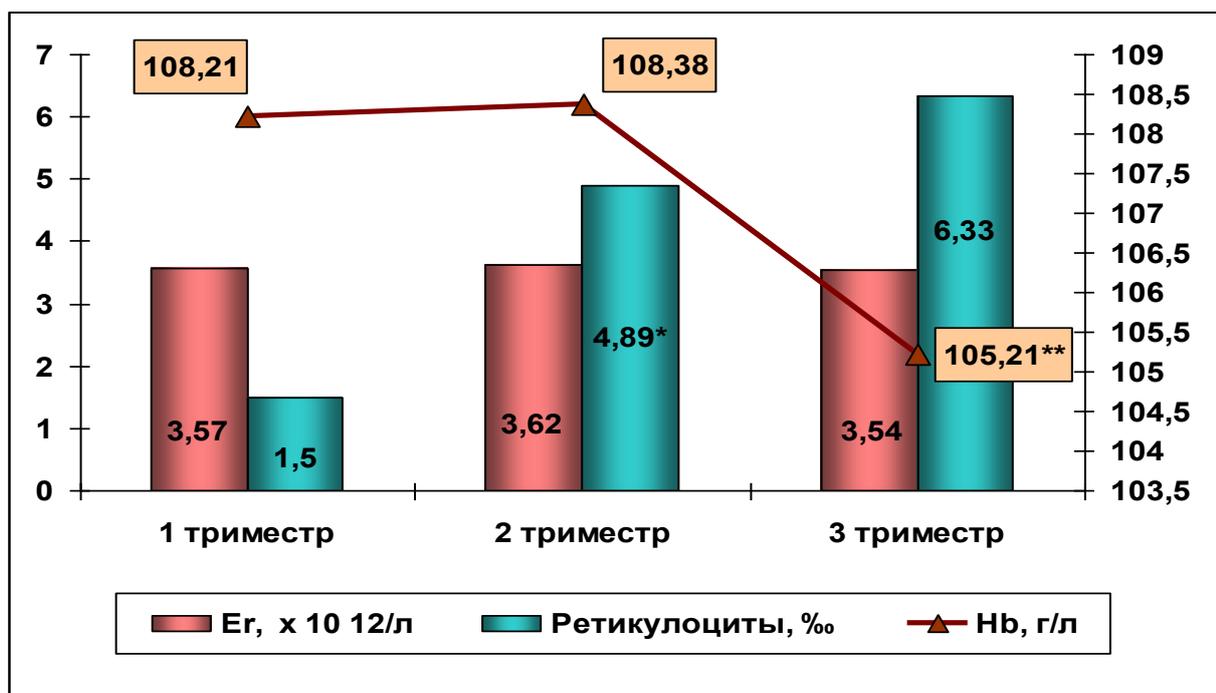


Рис. 2.3.9 Содержание гемоглобина, эритроцитов и ретикулоцитов у беременных женщин с САА по триместрам.

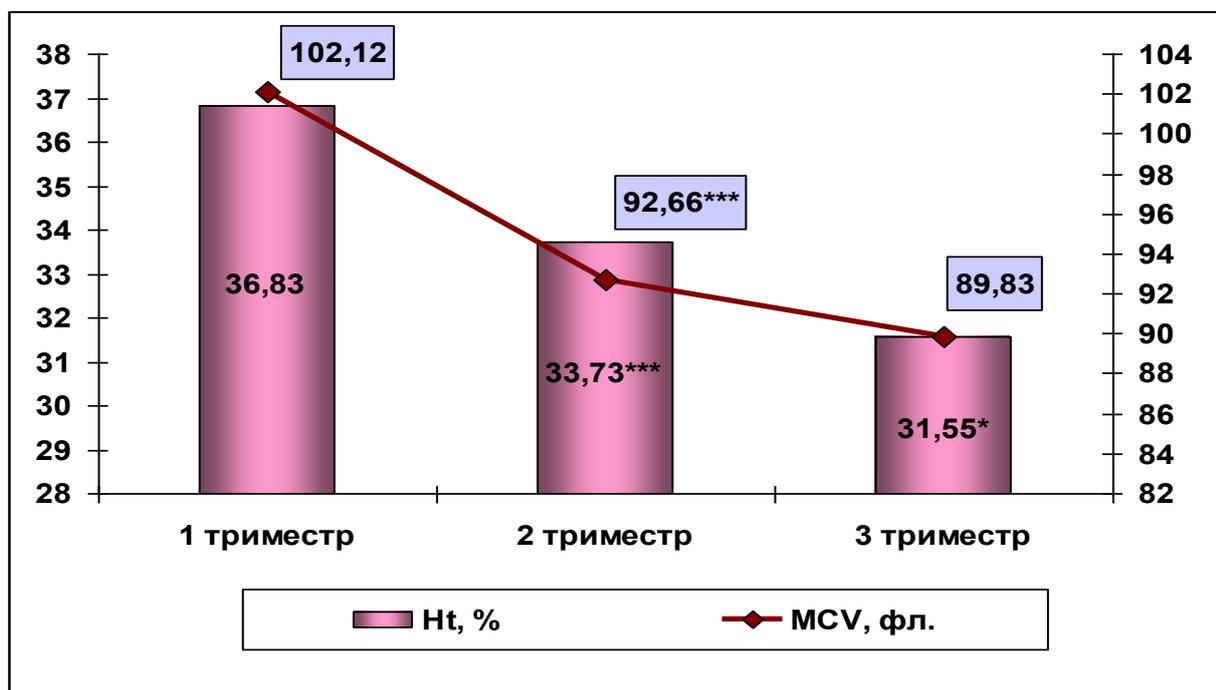


Рис. 2.3.10 Показатели гематокрита и MCV у беременных женщин САА по триместрам.

По результатам эритроцитометрии MCV в данной группе женщин в 1-м триместре был близок к показателям группы

сравнения вне беременности $102,12 \pm 3,44$ фл. с последующим достоверным снижением начиная со 2-го триместра $92,66 \pm 1,07$ фл.

Имели место изменения со стороны белой крови: достоверное нарастание лейкоцитов во 2-м и 3-ем триместрах, палочкоядерных нейтрофилов до $4,86 \pm 1,00$ % ($p < 0,001$) в 3-ем триместре. Если в группе сравнения палочкоядерные увеличиваются только в 3-ем триместре, то при САА увеличение начинается уже со 2-го триместра. Сегментоядерные нейтрофилы в группе сравнения реагируют на наличие беременности своим достоверным увеличением, начиная со 2-го триместра, при САА реакция обратная, т.е. тенденция к плавному снижению сегментоядерных нейтрофилов до $65,75 \pm 1,57$ % ($p > 0,05$) в 3-ем триместре.

Средняя концентрация Hb (МСН) в течении всей беременности практически сохранялась без динамики, при этом МСНС на фоне некоторого уменьшения диаметра эритроцитов достоверно увеличившись во 2-м триместре стабильно оставалась таковой и в конце беременности.

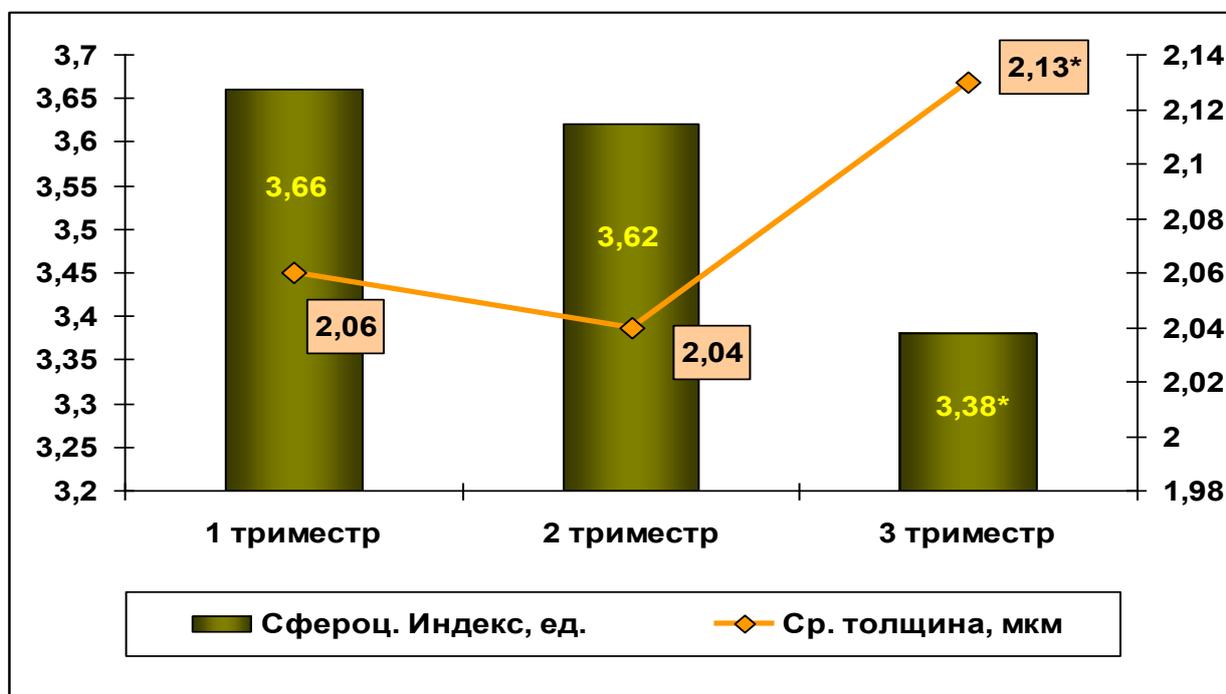


Рис. 2.3.11 Показатели средней толщины эритроцитов и сфероцитарного индекса у беременных женщин с САА по триместрам.

Учитывая тенденцию к уменьшению диаметра эритроцитов, достоверное увеличение (Рис. 2.3.11) их толщины $2,13 \pm 0,04$ мкм ($p < 0,05$) в 3-ем триместре отмечалась склонность эритроцитов к трансформации ближе к округлой форме. Это выразилось достоверным снижением сфероцитарного индекса $3,38 \pm 0,07$ ед. ($p < 0,05$).

Таблица 2.3.8

Показатели гемограммы и эритроцитометрии
у беременных женщин с ЛДЖ по триместрам

	1 тр. (n=29)	2 тр. (n=64)	3 тр. (n=20)
	M±m	M±m	M±m
Нв, г/л	130,14±2,02	120,20±0,94***	115,60±0,94*
Er, $\times 10^{12}/л$	4,21±0,08	3,97±0,04**	3,78±0,03*
Ц.П.	0,91±0,01	0,90±0,01	0,91±0,01
Тромб. $\times 10^9/л$	246,32±6,56	246,76±3,72	267,00±9,74*
Лейк. $\times 10^9/л$	7,05±0,37	7,95±0,31	8,86±0,56
п/я, %	1,59±0,27	2,56±0,27*	3,40±0,47
с/я, %	65,10±1,25	68,58±0,80*	66,00±1,56
баз. %	0,10±0,06	0,06±0,03	0,16±0,09
э. %	1,03±0,29	0,77±0,14	1,95±0,56**
лим. %	26,86±1,04	24,19±0,74*	24,00±1,25
мон. %	5,66±0,50	3,86±0,26***	4,40±0,69
ретик. ‰	2,67±0,67	4,06±0,45	5,00±1,00
СОЭ мм/час	15,76±1,41	21,31±1,24**	30,95±2,14***
Дл. кров., мин.	1,41±0,15	1,39±0,09	1,09±0,07
Вр. сверт., мин.	3,87±0,14	4,25±0,11*	4,02±0,21
Ht, %	39,00±0,57	35,65±0,37***	34,89±0,63
MCV, фл.	92,95±1,59	90,11±1,02	88,59±1,89
MCH, пг	30,90±0,46	30,09±0,27	29,89±0,38
MCHC, г/дл	33,26±0,41	33,43±0,29	33,27±0,31
Диам.эр. мкм	7,75±0,11	7,49±0,05*	7,31±0,07*
Ср.Т эр. мкм	2,04±0,09	2,05±0,02	2,03±0,03
Сфер.инд, ед.	3,78±0,20	3,64±0,06	3,57±0,07

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

При оценке показателей гемограммы при ЛДЖ (табл. 2.3.8, Рис. 2.3.12, 2.3.13) выявлено достоверное снижение гемоглобина, эритроцитов, гематокрита по триместрам соответственно срокам гестации.

Постепенное незначительное снижение MCV привело только к достоверному снижению среднего диаметра эритроцитов во 2-м триместре до $7,49 \pm 0,05$ мкм ($p < 0,05$), в 3-ем - до $7,31 \pm 0,07$ мкм ($p < 0,05$). Если при нормальном содержании железа склонность к сферичности наблюдалась только при наличии истинной анемии, т.е. при САА, то при дефиците железа подобные изменения имели место уже при латентных формах (ЛДЖ).

В отличие от показателей при ЛАС, где диаметр эритроцитов и сфероцитарный индекс не изменялись в течение беременности, кроме снижения среднего диаметра эритроцитов ЛДЖ характеризовался снижением и сфероцитарного индекса ($p > 0,05$).

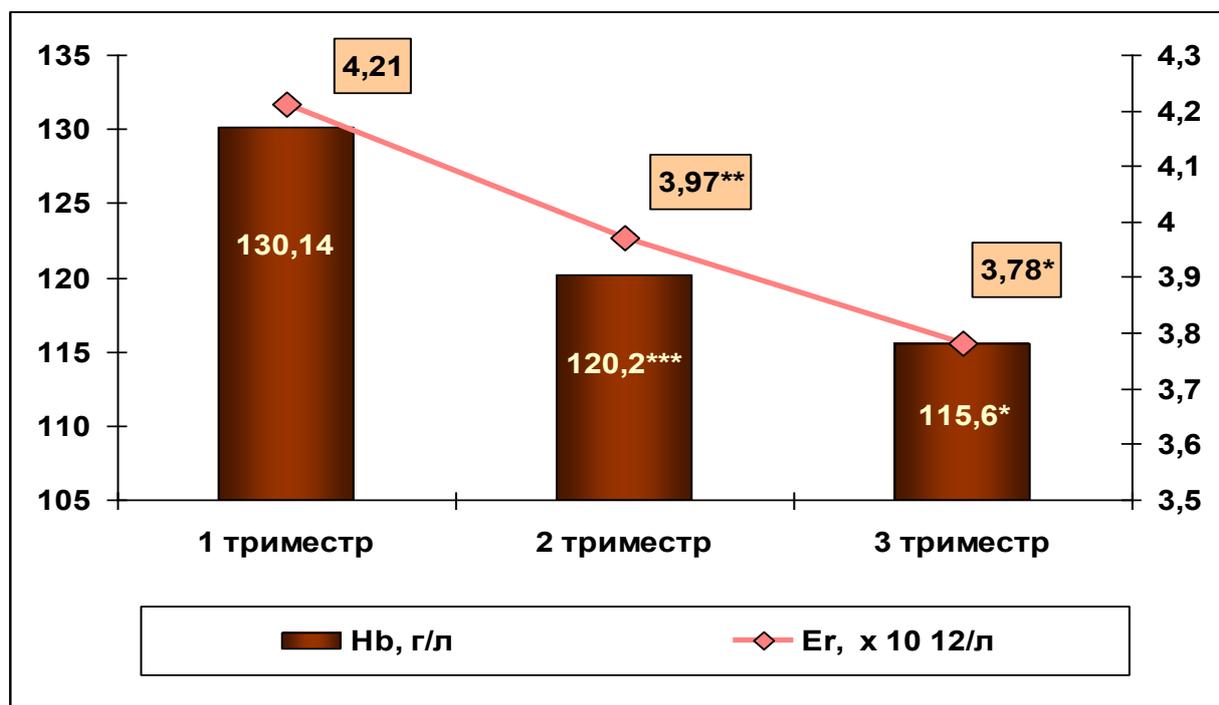


Рис. 2.3.12 Содержание гемоглобина, эритроцитов у беременных женщин с ЛДЖ по триместрам.

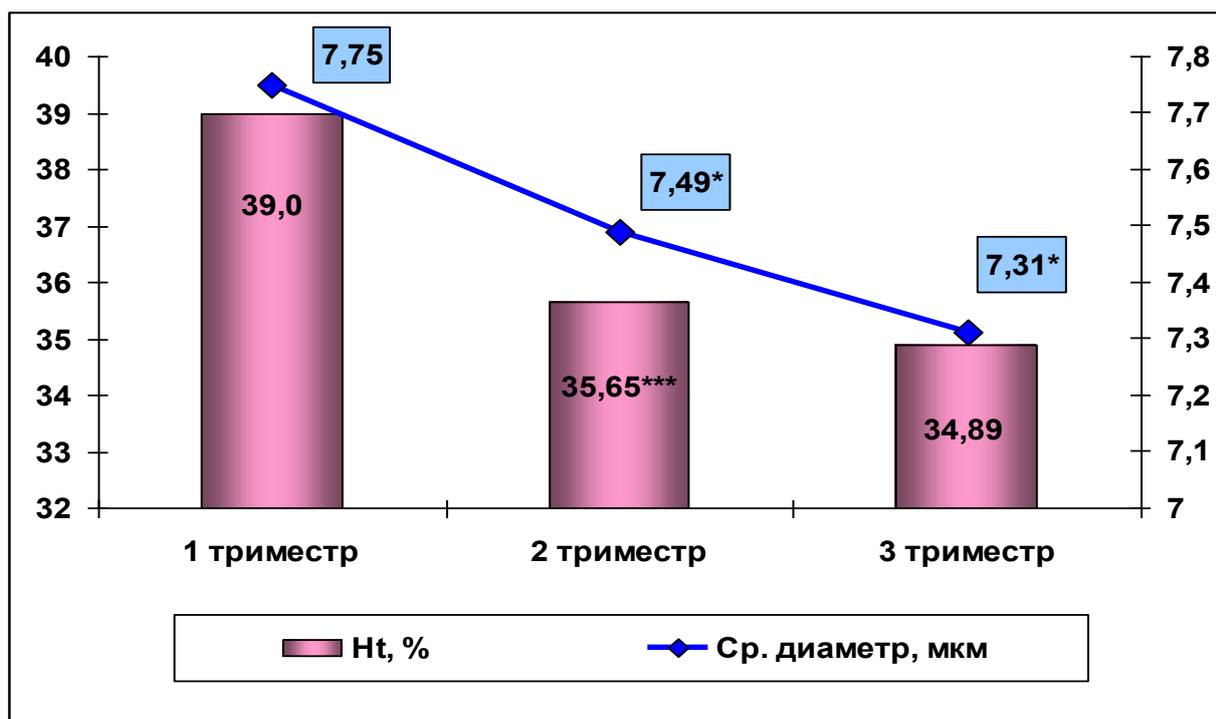


Рис. 2.3.13 Показатели гематокрита и среднего диаметра эритроцитов у беременных женщин с ЛДЖ по триместрам.

В 3-ем триместре достоверно увеличилось количество тромбоцитов. Ретикулоциты имели лишь тенденцию к увеличению.

Начиная со 2-го триместра, на фоне тенденции к повышению общих лейкоцитов во 2-м и 3-ем триместрах, наблюдался достоверный нейтрофильный сдвиг влево за счет увеличения палочко- и сегментоядерных лейкоцитов, соотношение которых в 3-ем триместре изменилось в сторону падения сегментоядерных клеток.

Данные, полученные у беременных с ЖДА (табл. 2.3.9), имели те же тенденции, что и при начальных формах дефицита железа, т.е. при ЛДЖ. К 3-ему триместру (Рис. 2.3.14) достоверно уменьшилось содержание Hb до $101,33 \pm 1,18$ г/л ($p < 0,05$), эритроцитов до $3,42 \times 10^{12}$ /л ($p < 0,05$). Снижение Ht ($p < 0,01$), MCV ($p < 0,05$), среднего диаметра эритроцитов ($p > 0,05$) и сфероцитарного индекса ($p < 0,05$) начиналось со 2-го триместра (Рис. 2.3.15).

Таблица 2.3.9

Показатели гемограммы и эритроцитометрии
у беременных женщин с ЖДА по триместрам

	1 тр. (n=9)	2 тр. (n=70)	3 тр. (n=21)
	M±m	M±m	M±m
Нб, г/л	109,33±2,60	105,01±0,90	101,33±1,18*
Er, x 10 ¹² /л	3,71±0,08	3,57±0,03	3,42±0,05*
Ц.П.	0,88±0,00	0,88±0,01	0,89±0,01
Тромб. x10 ⁹ /л	252,00±17,00	238,15±4,33	232,62±9,14
Лейк. x10 ⁹ /л	6,54±0,45	7,81±0,24	7,59±0,39
п/я, %	1,78±0,32	2,17±0,26	2,71±0,43
с/я, %	64,88±1,80	68,83±0,89	68,56±1,39
баз. %	0,00±0,00	0,08±0,03	0,28±0,14*
э. %	0,50±0,27	1,14±0,17	1,00±0,18
лим. %	28,25±1,52	23,79±0,78	23,17±1,29
мон. %	4,67±0,93	4,30±0,34	4,33±0,70
ретик. %	3,00±1,00	7,05±0,79	5,25±1,29
СОЭ мм/час	14,33±1,71	23,50±1,39*	29,67±2,42*
Дл. кров., мин.	1,94±0,24	1,26±0,06***	1,19±0,07
Вр. сверт., мин.	4,53±0,17	4,57±0,14	4,07±0,26
Нт, %	37,00±2,10	32,16±0,43**	31,11±0,53
МСV, фл.	98,38±5,05	89,46±1,19*	89,44±1,86
МСН, пг	29,42±0,25	29,31±0,29	28,78±0,28
МСНС, г/дл	31,19±1,41	32,58±0,25	32,57±0,42
Диам.эр. мкм	7,68±0,19	7,29±0,06	7,32±0,08
Ср.Т эр. мкм	2,02±0,12	2,15±0,03	2,08±0,03
Сфер.инд, ед.	3,80±0,30	3,39±0,05*	3,48±0,06

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Таким образом, следует считать, что САА и ЖДА являются результатом более глубоких изменений при железонасыщенных и железодефицитных анемических состояниях, которые начинались при латентных формах (ЛАС и ЛДЖ) анемий и более ярко проявили себя при явных патологических проявлениях с

подобными определенными направленностями параметров по триместрам.

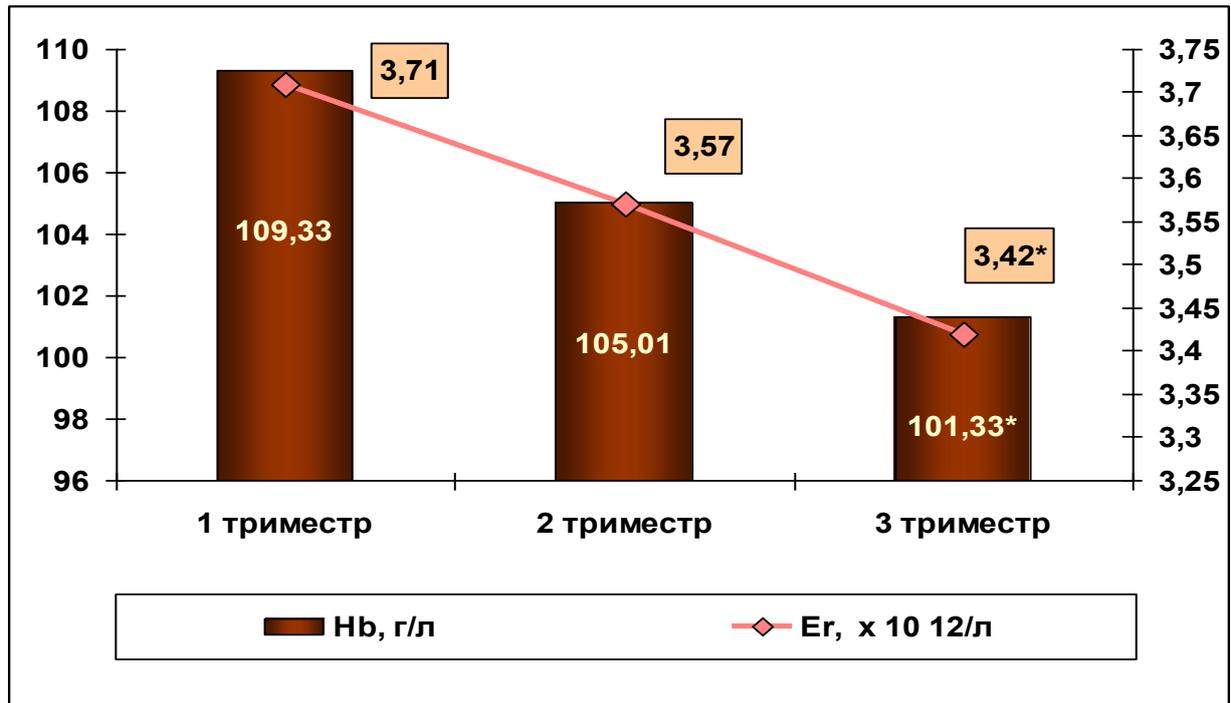


Рис. 2.3.14 Содержание гемоглобина, эритроцитов у беременных женщин с ЖДА по триместрам.

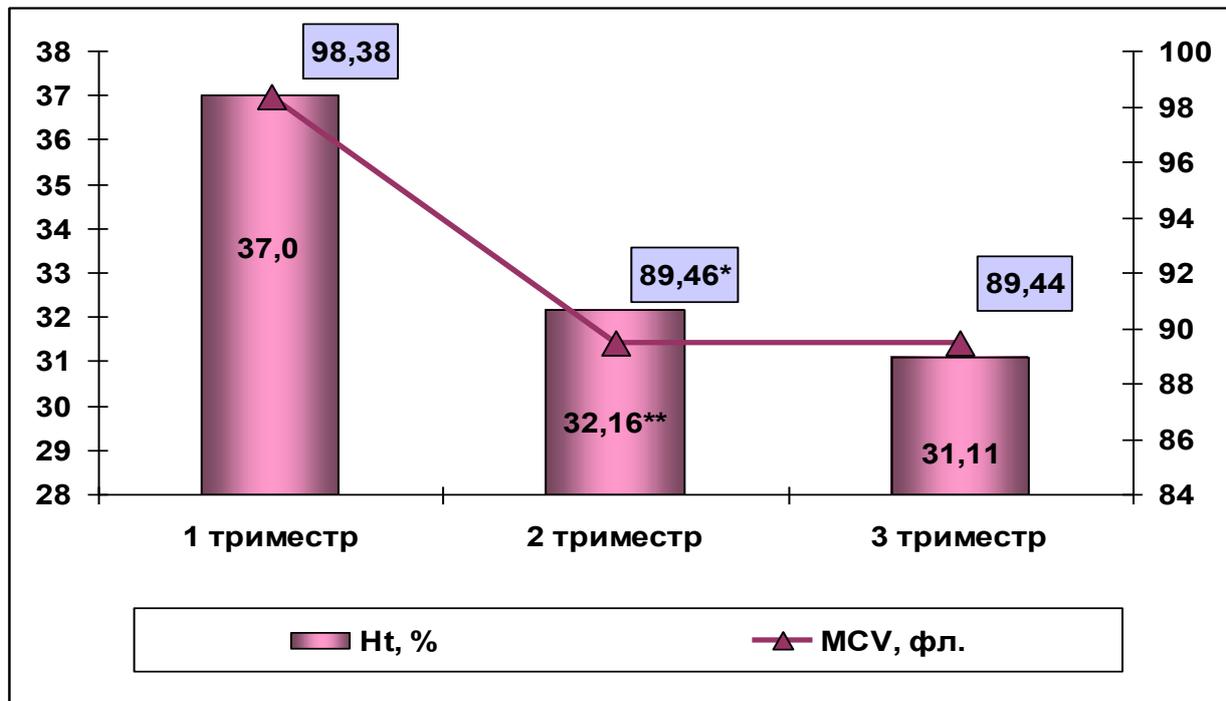


Рис. 2.3.15 Показатели гематокрита и MCV у беременных женщин с ЖДА по триместрам.

2.4 ОСОБЕННОСТИ ТРАНСФОРМАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ В ПЕРИОД ГЕСТАЦИИ

Наряду с подсчетом клеток в равной степени важным аспектом гематоцитологического обследования является изучение клеточной морфологии. Популяция эритроцитов состоит из совокупности клеток, неоднородных в структурно-функциональном отношении и между ними существует динамическое равновесие. Форма и деформация эритроцита – компромисс между способностью клетки проходить через самые мелкие капилляры, сохранять в себе гемоглобин, взаимодействующий с мембраной клетки, и обеспечивать эффективный газообмен в легких и тканях [189].

Изменение морфологии эритроцитов при анемиях различного происхождения представляют особый интерес, т.к. обнаруженные особенности формы и поверхности эритроцитов позволяют думать об изменениях в композиции их поверхностных мембран, которые могут быть результатом нарушения метаболизма всей клетки или только составляющих самой мембраны, а также возникать вследствие внешних физико-химических или других стрессов. От свойств поверхности мембран зависит характер реакции эритроцита на тот или иной агент, действующий на клетку извне [111, 122].

В 1967 году Salsbery A. и соавторы впервые установили, что эритроциты в периферической крови представлены двояковогнутыми дисками с центрально расположенным вдавлением (дискоцитами). Кроме дискоидной формы, исследователи выявили и другие варианты эритроцитов. Оценка качества красных клеток носила описательный характер. Через 5 лет M.Bessis предложил классификацию, в основу которой положен феномен трансформации эритроцитов из одной формы в другую. Установлено, что дискоцит является зрелым, наиболее функционально активным эритроцитом. В процессе физиологического старения или действия патологических факторов эритроциты подвергаются различным обратимым и

необратимым изменениям формы, конфигурации (трансформациям, кренированию), превращаясь в сферическую форму и быстро гемолизируясь [11, 139].

Обратимая трансформация дискоцитов может идти 2-мя путями: эхиноцитарным и стоматоцитарным путями [11, 111, 160]. Эхиноцитарный путь, когда трансформация дискоцит-эхиноцит начинается с нарушения контура двояковогнутой структуры эритроцита с последующим появлением грубых выростов сначала по окружности диска, а затем по всей поверхности клетки, после чего эритроцит принимает в основном сферическую форму. В зависимости от степени выраженности выростов, различают эхиноциты I, II, III порядков. Выросты постепенно становятся тоньше и равномерно распределяются по клеточной поверхности, их количество достигает 30-50 на одну клетку. В конечной стадии при снижении метаболизма клетка теряет часть выростов, что фактически представляет собой потерю целых кусков мембран. С потерей мембранного вещества трансформация становится необратимой – образуется сфероцит.

Второй вариант трансформации эритроцита – стоматоцитарный путь. Клетки становятся похожими на «улыбку», «открытый рот», откуда и получили свое название «стоматоцит», означающий по-гречески «рот». Появление таких чашеобразных эритроцитов может быть вызвано снижением рН крови и другими химическими агентами. Когда влияние агента, вызывающего стоматоцитарную трансформацию велико, то клетки по форме приближаются к сфере. Процесс начинается со сглаженности контура дискоцита с одной стороны, с другой – клетка остается вогнутой. В области углубления формируется везикулярное образование, разделяющее периферическую и оставшуюся слегка вогнутой центральную часть до тех пор, пока клетка не становится сферической формы и носит необратимый характер. При обоих представленных путях трансформация обратима до стадии потери мембранного вещества. Его недостаток не позволяет сохранять высоким соотношение площади мембранной поверхности к объему.

На настоящий момент выявлен ряд эхиноцитогенных и стоматоцитогенных агентов. К первым (эхиноцитогенным) агентам относятся неполярные или анионные амфиофильные соединения (лизолецетин и фермент лецитин-холестерин-ацитилтрансфераза, желчные кислоты, салицилаты, дипиридамола, барбитураты и др.). Прогрессирующее снижение способности эхиноцитов к деформации происходит параллельно с уменьшением АТФ, накоплением кальция и изменением формы эхиноцита.

Также установлены стоматоцитогенные агенты. Ими являются непроникающие анионы и катионные амфифилы. Предполагают, что непроникающие анионы, изменяя трансмембранный градиент рН, приводят к трансформации эритроцитов. Низкий рН и наличие стоматоцитогенных агентов могут ингибировать кальциевый насос и вызывать характерные изменения формы клеток по кальций-зависимому механизму. Блокада кальциевого насоса может приводить либо к перераспределению, либо к локальному накоплению кальция, или изменить взаимодействие мембраны с кальцием с последующей трансформацией в стоматоцит.

Морфологическая характеристика эритроцитов различается в зависимости от пола и возраста, климатогеографических условий проживания. Например, у женщин в среднем размеры эритроцитов несколько меньше, чем у мужчин. У детей отмечается волнообразное изменение среднего диаметра эритроцитов от большого – около 7,8 мкм у новорожденных, к концу 1-го года жизни он снижается до 6,8 мкм и достигает величин взрослого человека только к 7–10 годам [34, 97, 122, 143, 268].

Кроме общепринятых данных, изменения морфологии при старении эритроцитов сопровождаются нарушением их конфигурации и находят свое отражение в соотношении различных форм клеток, выявленном при изучении поверхностной архитектоники. По данным ряда исследований [11, 122, 135] количество эритроцитов правильной формы (дискоцитов),

сохраняющих свою функцию, у практически здоровых людей находятся в пределах от $75,2 \pm 1,3$ % до $85,05 \pm 1,0$ %. Число переходных форм, способных вновь принимать правильную форму, составляют около $12,86 \pm 0,38$ %. На долю эритроцитов, утративших способность принимать необходимую для нормального функционирования форму, приходится $2,14 \pm 0,1$ %, $3,8 \pm 0,6$ % в детском возрасте, при патологии до $11,2-26,0$ % (например: при раке желудка).

Обнаруженные при микроскопии морфологические нарушения эритроцитов, возникающие в условиях патологии, могут быть визуализированы либо по данным цитологических изменений формы клеток, либо по сдвигам распределения разных типов клеток [97].

Очень важно разграничить обратимые, переходные формы и необратимо измененные, дегенеративные формы. Переходные формы (сфероиды, стоматоциты, эхиноциты) еще могут быть возвращены в нормальное состояние. К сфероидам относили эритроциты 1-, 2-, 3-х ямочные, в виде «спущенного мяча», «куполообразные», с «гребнем». Стоматоцитами считались клетки похожие на «улыбку», «мишень». Эхиноциты напоминали «морскую мину», «тутовую ягоду». Начальные варианты дегенеративных форм красных клеток имели вид шара или сферы (сфероциты). Эритроциты в форме овала (овалоциты или эллиптоциты), «звезд» (пойкилоциты) и осколков (шизоциты) были отнесены к завершающим стадиям разрушения (деструктивным формам). При исследовании в световом микроскопе фиксированных мазков затрудняется оценка их первоначальной формы в процессе приготовления препаратов: сильная ретракция, деформация или повреждение эритроцитов при высушивании, фиксация в спиртах, окраска. Использование для этой цели электронной микроскопии – метод дорогостоящий и не пригодный для широкого применения в практике.

Для общей оценки процесса трансформации эритроцитов дополнительно вычисляли морфологический индекс

трансформации (ИТ), представляющий отношение суммы всех трансформированных эритроцитов к дискоцитам:

$$\text{ИТ} = (\text{Переходные} + \text{Дегенеративные формы}) / \text{Дискоциты}.$$

Вторым индексом количественной характеристики процессов трансформации эритроцитов [135] явилось вычисление показателя компенсаторной трансформации (ПКТ):

$$\text{ПКТ} = \text{Переходные} / \text{Дегенеративные формы}$$

ПКТ показывает отношение обратимых (переходных) форм эритроцитов к необратимым (дегенеративным). Способ количественной оценки трансформации эритроцитов в нативном мазке позволяет использовать обычную световую микроскопию, минимум применяемых реактивов и получать максимум информации морфологического спектра.

Усовершенствование данного метода [135] подтверждено рационализаторским предложением «Способ определения трансформации эритроцитов» № 2052 от 01.02.01 (преимущества способа: возможность использовать капиллярную кровь из пальца у детей, особенно у новорожденных и детей раннего возраста, т.к. количество необходимой крови для исследования составляет 0,02 мл; сокращение количества необходимых реактивов в 4 раза; возможность хранения пробы до 4-х суток, взятой таким образом, позволяет использовать данный способ в условиях экспедиций) и патентом на изобретение «Способ определения чувствительности мембран эритроцитов к воздействию тяжелых металлов» № 2332668 РФ от 27.08.08 (преимущества предлагаемого способа: возможность определения индивидуальной чувствительности организма к конкретным тяжелым металлам, например: Zn, Mn, Ni, Pb; возможность ранней доклинической диагностики воздействия избыточных доз или длительное воздействие малых доз тяжелых металлов, обусловленных загрязнением окружающей среды, в различных возрастных категориях; способ универсален для выявления повышенной чувствительности к воздействию металлов у групп риска по развитию любой патологии; способ прост и доступен,

т.к. используется оборудование – световой микроскоп, имеющийся в любой клинической лаборатории).

О чувствительности, т.е. о воздействии металлов на мембрану эритроцитов судили по отношению количества дискоцитов при определении в нативном мазке и при воздействии тяжелых металлов *in vitro* (Zn, Mn, Ni, Pb) с вычислением коэффициента чувствительности мембран эритроцитов ($K_{\text{чм}}$).

Использование определения трансформации позволяет более наглядно и правильно оценить патологический процесс и компенсаторные резервы организма. Метод эффективен для контроля лечения, т.к. изменение свойств мембран клеток опережает клиническую картину и другие данные традиционных методов диагностики.

Трансформация эритроцитов крови у беременных женщин Приамурского региона

В крови здоровых людей абсолютное большинство эритроцитов (до 97%) представляют собой дискоциты, с гладкой поверхностью. Примерно 3% эритроцитов имеют в норме неправильную форму. Изменение формы (трансформация) эритроцитов может быть результатом нарушения внутриклеточного обмена или возникнуть вследствие внешних физико-химических и иммунологических воздействий, т.е. клетки могут подвергаться различным обратимым и необратимым трансформациям и, как было указано выше, идти 2-мя путями: эхиноцитарным и стоматоцитарным [111].

В связи с отсутствием в литературе достаточных данных по оценке трансформации эритроцитов у беременных женщин, проведены сравнительные исследования во всех наблюдаемых группах. Прежде чем выявить особенности изменений клеток при анемических состояниях во время беременности, возникла необходимость сопоставить результаты двух групп сравнения: вне беременности и при физиологически протекаемой беременности на момент обследования (табл. 2.4.1).

Таблица 2.4.1

Показатели трансформации эритроцитов
в группах сравнения у женщин вне и во время беременности

	Группа сравнения вне беременности (n=31)			Группа сравнения во время беременности (n=119)		
	M±m	Min.- Max.	L Q- U Q	M±m	Min.- Max.	L Q- U Q
Диск. %	62,13±1,26	51-80	58-66	55,67±0,72***	32,5-74	51-61
Пер.ф. %	36,65±1,19	20-46	33-41	42,53±0,72***	15-64	38-47
Сф-ды %	31,74±1,16	19-41	28-36	36,13±0,77*	11-56	32-42
Эх. %	3,31±0,98	0-21	0-3,5	3,88±0,42	0-21	1-4
Стом. %	1,59±0,31	0-6	0-2	2,52±0,34	0-24,5	0-3
Дегенер. %	1,22±0,29	0-5	0-2	1,89±0,23	0-16	0-2,5
Сфер. %	0,31±0,14	0-3	0-0,5	0,97±0,18	0-15	0-1
Дестр. %	0,91±0,28	0-5	0-1	0,97±0,12	0-7	0-1
ИТ	0,63±0,03	0,25-0,961	0,515-0,724	0,84±0,03***	0,351-2,077	0,639-0,961
ПКТ	3,05±0,52	0,62-7,2	1,283-4,25	2,84±0,21	0,094-9,4	1,375-4

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения во время беременности и вне беременности:

* - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$.

Как видно из представленных данных, количество дискоцитов, определяемых подобным методом, у женщин вне беременности, проживающих в условиях Приамурского региона, ниже ($62,13 \pm 1,26\%$), чем представлены рядом авторов $75,2 \pm 1,3\%$, $80,3 \pm 1,01\%$, $85,05 \pm 1,0\%$ [11, 122, 135]. Индекс трансформации (ИТ) выше $0,63 \pm 0,03$ усл. ед. (Рис. 2.4.1), а показатель компенсаторной трансформации (ПКТ) ниже $3,05 \pm 0,52$ усл. ед., чем в контрольной группе, представленной ленинградскими авторами [135]: ИТ= $0,33 \pm 0,04$; ПКТ= $8,50 \pm 1,04$. Отмечена тенденция к увеличению остальных разновидностей переходных (сфероидов, эхиноцитов, стоматоцитов), а также дегенеративных форм эритроцитов, особенно сфероцитов.

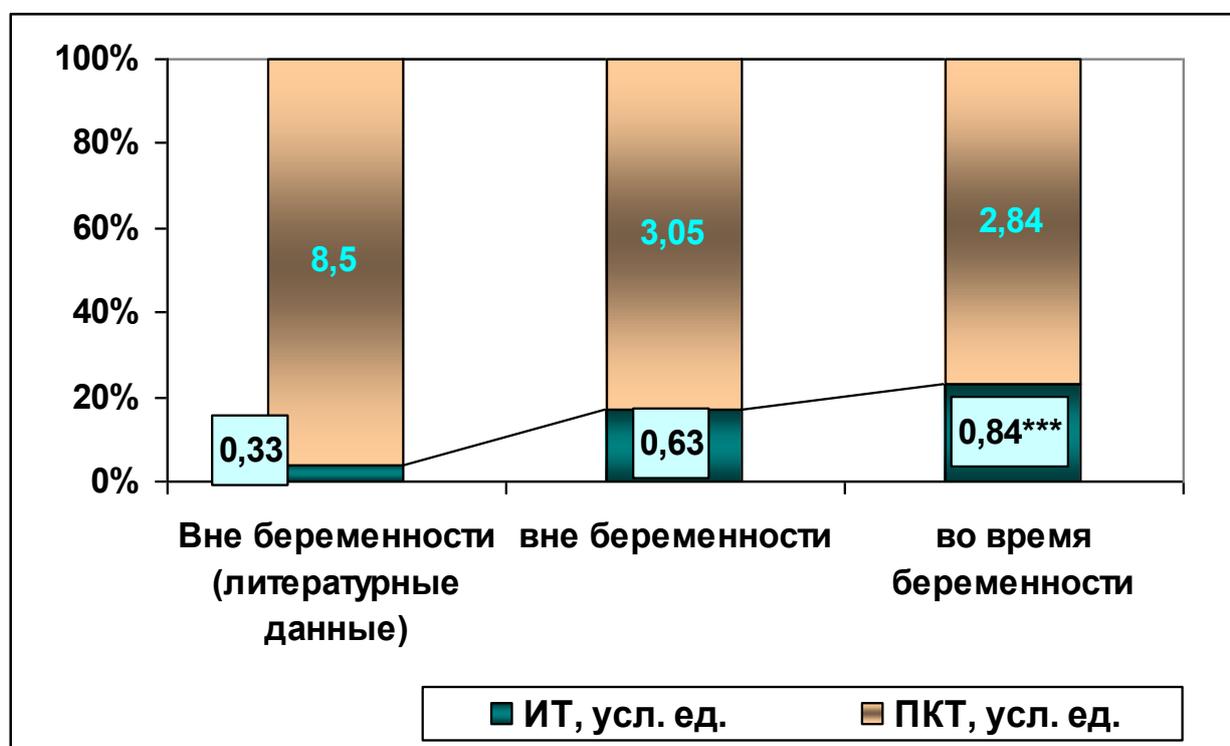


Рис. 2.4.1 Показатели индексов трансформации вне и во время беременности в сравнении с данными литературы.

Такие нарушения со стороны трансформации красных клеток крови подтвердились достоверным повышением ($p < 0,001$) ИТ до $0,84 \pm 0,03$ и значительно большими минимальными-максимальными $0,351-2,077$ и квартельными $0,639-0,961$ размахами у беременных женщин. ПКТ имел тенденцию к снижению $2,84 \pm 0,21$ ($p > 0,05$) во

время гестации. Наличие беременности явно сказалось на изменении формы эритроцитов (Рис. 2.4.2), что выразилось в достоверном снижении нормальных эритроцитов - дискоцитов до $55,67 \pm 0,72\%$ ($p < 0,001$).

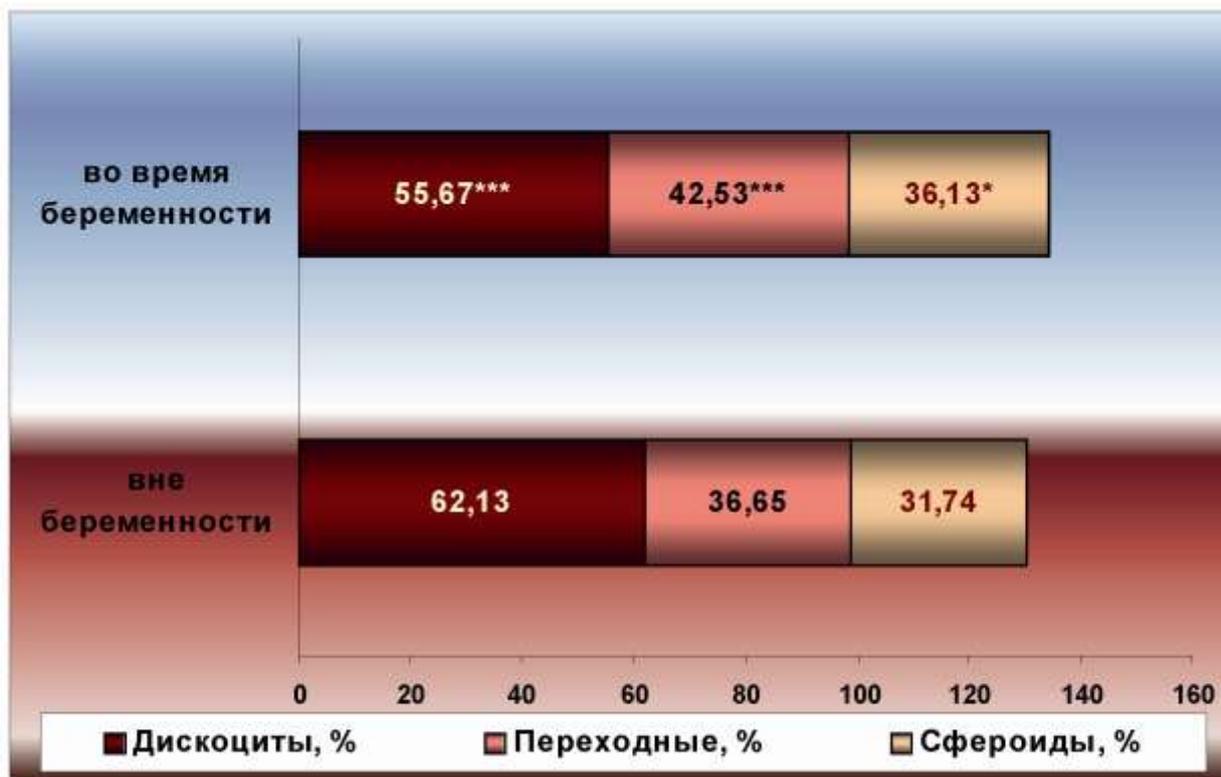


Рис. 2.4.2 Содержание некоторых форм эритроцитов у женщин вне и во время беременности.

Минимальный и максимальный размах составил 32,5–74%, квартильный – 51–61%, тогда как вне беременности эти цифры выражались 51–80% и 58–66% соответственно. Изменение соотношения определилось достоверным увеличением до $42,53 \pm 0,72\%$ ($p < 0,001$) переходных форм эритроцитов, а именно за счет сфероидов $36,13 \pm 0,77\%$ ($p < 0,05$).

Особый научный интерес представляет оценка морфологии эритроцитов при анемических состояниях различного генеза. Обнаруженные особенности формы и поверхности эритроцитов показывают изменения в композиции их поверхностных мембран, которые могут быть результатом нарушения метаболизма всей клетки или только составляющих самой мембраны. Основными

причинами возникновения изменений являются воздействия внешних физико-химических факторов и/или иммунологических стрессов.

При анализе показателей трансформации выявлено (табл. 2.4.2), что достоверной разницы в количестве дискоцитов и переходных форм эритроцитов у беременных женщин в группе сравнения и при всех вариантах анемических состояниях не было. Но отмечалась разбалансировка в группе переходных форм эритроцитов. Для железонасыщенных $31,71 \pm 1,46\%$ ($p < 0,01$) и железodefицитных $31,36 \pm 1,85\%$ ($p < 0,05$) анемий характерно достоверное снижение сфероидов в сравнении с группой контроля $36,13 \pm 0,77$, а также ЛАС и ЛДЖ. Минимальный и максимальный размах значений сфероидов при САА составил 9,5 и 46%, при ЖДА – 15,0 и 47%. Квартельный предел ограничился при САА – 26,0 и 37,5%, при ЖДА – 28,0 и 37,0%. В тоже время при САА выявлено достоверное повышение эхиноцитов $5,69 \pm 0,99\%$ ($p < 0,05$) и менее выраженное, но достоверное повышение стоматоцитов $4,66 \pm 0,83\%$ ($p < 0,01$). При ЖДА перераспределение в группе переходных форм представлено достоверным повышением только стоматоцитов $6,02 \pm 1,01\%$ ($p < 0,001$). Такие изменения при различных вариантах анемических состояний можно назвать «трансформационным перекрестом» (Рис.2.4.3).

Смещение в сторону увеличения минимальных, максимальных и квартельных размахов показателей эхиноцитов отмечено при САА (0,0-20,0%; 1,0-9,0%), стоматоцитов при ЖДА (0,0-18,0%; 3,0-8,5%).

Тенденция к увеличению дегенеративных эритроцитов сохранялась за счет сфероцитов при всех вариантах анемических состояний, особенно при истинных анемиях: САА (дегенеративные – $2,57 \pm 0,50\%$, сфероциты – $1,76 \pm 0,44$; $p > 0,05$), ЖДА (дегенеративные – $2,52 \pm 0,52\%$, сфероциты – $1,64 \pm 0,48$; $p > 0,05$).

Индекс трансформации практически не изменялся, показатель компенсаторной трансформации эритроцитов снижался недостоверно.

Таблица 2.4.2

Показатели трансформации эритроцитов крови у беременных
женщин

	контр. (n=119)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Диск. %	55,67±0,72	54,86±2,29	55,37±1,68	55,23±1,10	57,07±1,26
Min.- Max.	32,5-74,0	25,5-71,5	30,0-78,0	31,0-75,0	49,5-68,5
L Q- U Q	51,0-61,0	50,0-63,0	50,5-61,0	50,0-60,5	52,0-62,0
Пер.ф. %	42,53±0,72	43,30±2,06	42,06±1,47	42,37±0,90	40,40±1,37
Min.- Max.	15,0-64,0	28,0-65,5	20,0-60,0	25,0-55,0	29,0-48,5
L Q- U Q	38,0-47,0	37,0-48,0	36,5-48,0	38,0-47,5	35,0-46,0
Сф-ды %	36,13±0,77	34,27±1,52	31,71±1,46**	35,11±1,04	31,36±1,85*
Min.- Max.	11,0-56,0	19,5-49,0	9,5-46,0	17,5-52,0	15,0-47,0
L Q- U Q	32,0-42,0	29,0-38,0	26,0-37,5	30,0-40,5	28,0-37,0
Эх. %	3,88±0,42	5,30±1,72	5,69±0,99*	4,70±0,71	3,07±0,67
Min.- Max.	0,0-21,0	0,0-36,0	0,0-20,0	0,0-22,0	0,0-13,0
L Q- U Q	1,0-4,0	1,0-9,0	1,0-9,0	1,0-5,5	1,5-3,0
Стом. %	2,52±0,34	3,73±1,47	4,66±0,83**	2,58±0,38	6,02±1,01***
Min.- Max.	0,0-24,5	0,0-28,0	0,0-16,5	0,0-14,0	0,0-18,0
L Q- U Q	0,0-3,0	0,0-3,5	1,0-6,0	1,0-3,0	3,0-8,5
Дегенер. %	1,89±0,23	1,84±0,46	2,57±0,50	2,40±0,50	2,52±0,52
Min.- Max.	0,0-16,0	0,0-9,0	0,0-13,0	0,0-26,0	0,0-9,0
L Q- U Q	0,0-2,5	0,5-3,0	1,0-3,0	0,5-3,0	1,0-3,0
Сфер. %	0,97±0,18	1,07±0,33	1,76±0,44	1,35±0,47	1,64±0,48
Min.- Max.	0,0-15,0	0,0-6,5	0,0-12,0	0,0-25,0	0,0-8,0
L Q- U Q	0,0-1,0	0,0-1,5	0,0-2,0	0,0-1,5	0,0-2,0
Дестр. %	0,97±0,12	0,77±0,25	0,81±0,18	1,05±0,20	0,88±0,18
Min.- Max.	0,00-7,00	0,0-4,0	0,0-5,0	0,0-6,0	0,0-3,0
L Q- U Q	0,00-1,00	0,0-1,0	0,0-1,0	0,0-1,3	0,0-1,0
ИТ	0,84±0,03	0,91±0,11	0,87±0,07	0,85±0,04	0,77±0,04
Min.- Max.	0,35-2,08	0,40-2,92	0,28-2,33	0,33-2,23	0,46-1,02
L Q- U Q	0,64-0,96	0,59-1,00	0,64-0,98	0,65-1,00	0,61-0,92
ПКТ	2,84±0,21	3,23±0,57	2,43±0,34	2,49±0,26	2,53±0,38
Min.- Max.	0,09-9,40	0,58-9,60	0,37-8,20	0,17-8,20	0,32-7,80
L Q- U Q	1,38-4,00	1,57-4,30	1,20-3,75	1,20-3,57	1,43-3,32

Примечание: достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$

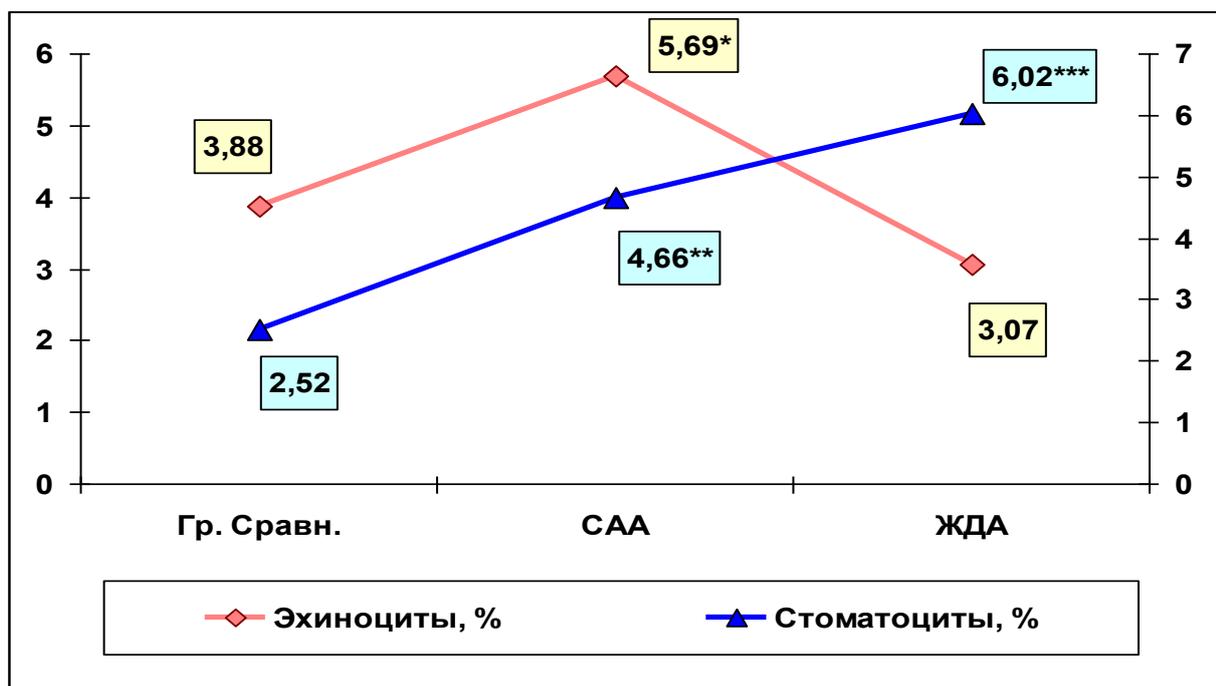


Рис. 2.4.3 Содержание эхиноцитов и стоматоцитов (так называемый «трансформационный перекрест») при анемических состояниях у беременных женщин.

Таким образом, нами выявлено, что у женщин, проживающих в условиях Приамурского региона, отмечается снижение нормальных эритроцитов, повышение ИТ и снижение ПКТ. На таком преморбидном фоне беременность только усугубляет имеющееся напряжение со стороны клеточного звена эритрона. Это было подтверждено полученными нами данными. У беременных женщин достоверно снижены дискоциты, повышены переходные формы эритроцитов за счет сфероидов, которые являются первым этапом изменений при трансформации, и ИТ. На основании обследований беременных женщин с анемическими состояниями и полученных статистически достоверных данных следует выделить 2 пути трансформации: при ЖДА – стоматоцитарный, при САА – смешанный с преобладанием эхиноцитарного.

2.5 МЕТАБОЛИЗМ ЖЕЛЕЗА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Основная функция эритроцитов – это перенос кислорода O_2 от легких к тканям и CO_2 от тканей обратно к легким. Роль переносчика кислорода выполняет гемоглобин – железосодержащий глобулярный белок. Поэтому различные нарушения, связанные с обменом железа и сопровождающимися другими не менее важными изменениями в общем гомеостазе, являются основополагающими звеньями в патогенезе анемических состояний [10, 15, 18, 64, 151, 179, 226, 266, 353].

Железо является многофункциональным, жизненно необходимым (эссенциальным) химическим элементом, который представлен в различных молекулярных системах: от маленьких комплексов в растворе до макромолекулярных белков в мембране клеток и органелл. Исключительная роль железа определяется биологическими функциями белков, в состав которых входит этот элемент. К наиболее известным железосодержащим белкам относятся гемоглобин и миоглобин. Помимо последних, железо находится в составе большого количества ферментов, участвующих в жизненно важных метаболических процессах: энергообразования (цитохромы), в биосинтезе ДНК и делении клеток, нейтрализации активных форм кислорода (пероксидазы, каталазы, цитохромоксидазы), детоксикации продуктов эндогенного распада и т.д. Железо переносится и хранится как составляющая различных железосодержащих комплексов, но никогда - как свободный катион [64, 123, 183, 320, 389, 398].

У взрослого здорового человека в среднем содержится около 3-4 г железа (40-50 мг железа на кг массы тела). Около 60 % всего железа находится в гемоглобине, 9 % - в миоглобине, примерно 30 % железа входит в состав ферритина - депо железа. Приблизительно 1 % железа входит в состав ферментов. Таким образом, можно выделить 3 основные вида (пула) железа в организме человека: функциональный (гемоглобин, миоглобин, гемовые и негемовые энзимы), транспортный (трансферрин) и

резервный пул или депо (ферритин, гемосидерин) [10, 28, 31, 54, 151, 183, 230].

Процесс всасывания железа является основным в поддержании гомеостаза элемента, т.к. способность организма выводить железо строго ограничена. В пище присутствуют два его вида: гемовое и негемовое. Сбалансированная ежедневная диета содержит около 5-10 мг железа, но всасывается до 1–2 мг [10, 179, 183, 389]. Гемовое железо содержится лишь в небольшой части пищевого рациона (мясные продукты). Всасывается (на 20-30 %) в виде железопорфиринового комплекса с помощью специальных рецепторов. Большая часть пищевого железа (~90 %) – негемовое. Распад комплекса железа, порфирина стимулирует оксигеназа гема и находится под влиянием обмена таких железо-связывающих белков, как трансферрин, муцины, интегрин и мобилферрин. При физиологическом всасывании Fe^{2+} окисляется посредством ферроксидазы в Fe^{3+} на базолатеральной мембране слизистой. Затем атомы Fe^{3+} диффундируют в клетки слизистой, где связываются с трансферрином и ферритином [10, 70, 246].

Трансферрин – единственный белок, переносящий железо. Захват железа клетками определяется количеством трансферриновых рецепторов. Трансферрин отвечает за транспортировку не только всосавшегося в кишечнике железа, но и железа, поступающего из разрушенных эритроцитов для повторного использования. В физиологических условиях заняты не более, чем 30 % железосвязывающих рецепторов трансферрина плазмы. Это определяет общую железосвязывающую способность [64, 183, 202, 319, 323, 354].

Запасы железа находятся в основном в ретикулоэндотелиальной системе (RES) печени, в костном мозге и селезенке [323]. Железо в депо связано двумя белками: ферритином – растворимым белком и гемосидерином – образующим нерастворимый комплекс с железом. Из этих двух белков, на долю ферритина приходится большая часть хранимого железа, которое представлено в виде гидроокиси/окиси железа, заключенной в

белковую оболочку, апоферритин [365]. Ферритин обнаруживается практически во всех клетках, обеспечивая легкодоступный резерв для синтеза железосодержащих соединений и представляя железо в растворимой, нетоксичной форме. Существует до 20 различных типов изоферритина. Две основных (H и L) субъединицы играют роль в хранении Fe и в контроле за его внутриклеточным распределением [347]. Наиболее богаты ферритином предшественники эритроцитов в костном мозге, макрофаги и ретикулоэндотелиальные клетки печени. Гемосидерин рассматривают как уменьшенную форму ферритина, в которой молекулы потеряли часть их белковой оболочки и сгруппировались вместе. При избытке железа, часть его, хранимая в печени в виде гемосидерина, увеличивается.

Таким образом, метаболизм железа представляет собой сложный высокоорганизованный цикл поступления, транспорта, хранения, использования, разрушения железа и повторного его использования. Процесс метаболизма железа в организме очень динамичен. Регуляторами гомеостаза железа, способствующими аккумуляции и препятствующими перенасыщению микроэлементом, являются сывороточный ферритин, трансферрин, рецепторы сывороточного трансферрина и эритропоэтин, гуморальный фактор, усиливающий эритропоэз в ответ на гипоксию тканей [28, 67, 208, 242, 327, 382].

Количество железа, абсорбируемого организмом, строго контролируется механизмом, детали которого еще недостаточно изучены. В тех случаях, когда синтез гемоглобина и эритроцитов повышен, например, во время беременности, у растущих детей или после кровопотери, уровень всасывания железа возрастает. У детей во время первых двух месяцев жизни отмечается заметное снижение концентрации гемоглобина и увеличение запасов железа. Эти запасы впоследствии мобилизуются для восполнения потерь железа и интенсивного роста. К 4-6 месяцам жизни запасы железа снижаются, и в дальнейшем требуется большее количество железа. Во время первого года жизни, ребенок утраивает вес своего тела и

удваивает запасы железа. Соответственно, в этот период, потребности в железе значительно увеличиваются. Дополнительное железо требуется практически всем детям, начиная с раннего возраста и включая подростковый период. Суточная потребность в железе у лиц различного возраста и пола различна: у детей от 4 месяцев до 1 года - 1,0 мг; от 2 до 10 лет - 0,5 - 1,0 мг; в период пубертата - 2,0 мг; у мужчин - 1,1 мг; женщин детородного возраста - 2,4 мг, у беременных женщин - до 6 мг [28, 54, 64, 224, 246].

В результате ежемесячных кровопотерь, вынашивания и рождения детей, более 51% женщин детородного возраста во всем мире имеют сниженные запасы железа. Во время беременности происходит перераспределение элемента в связи с необходимостью обеспечения фетоплацентарного комплекса, развития плода и плаценты. Происходит повышение объема крови преимущественно за счет плазмы, приводящей к умеренной олигоцитемической гиперволемии (гидремии или гемодилуции). Такое состояние является следствием увеличения емкости сосудистого русла в матке, плаценте, грудных железах, эндокринных органах и других тканях организма. Гиперсекреция эстрагенов, способствующая задержке натрия, также обуславливает процесс гемодилуции. Определенное значение имеет и хорионический гонадотропин, продуцируемый синцитием плаценты. Он оказывает отчетливое сосудорасширяющее действие со снижением периферического сопротивления кровотоку. Такое состояние при беременности способствует активации обменных процессов между матерью и плодом, переходу через плаценту всех необходимых компонентов (органических веществ, электролитов, газов и др.), улучшению обмена веществ в материнском организме, через гемодилуцию фетальных продуктов обмена облегчает их выведение, служит компенсаторным механизмом неизбежной кровопотери во время родов [15, 25, 28, 54, 279, 281].

Значительно увеличивается риск развития дефицитных, в том числе и анемических состояний, у беременных при наличии следующих факторов: а) заболеваний ЖКТ, особенно наличие

обострений во время беременности, препятствующих алиментарному поступлению железа и других необходимых веществ; б) хронической кровопотере (например, при аномалиях расположения плаценты), приводящих к истощению депо железа; в) токсической рвоте беременных, при которой снижается не только поступление железа с пищей, но и нарушается его всасывание дуоденальными энтероцитами; г) многоплодной беременности; д) осложнениях беременности, сопровождающихся нарушением перекисного окисления липидов или диспротеинемией. За весь период беременности дополнительное количество железа равно примерно 1 000 мг. Потребность в железе во время первого триместра относительно небольшая (0,8 мг в день), но она значительно возрастает (до 6,3 мг в день) во время второго и третьего триместров. В связи с вышеизложенным, ВОЗ относит к группе высокого риска развития анемических состояний, особенно железодефицитных, всех беременных после 20 недель гестации и кормящих матерей на протяжении первых 6 месяцев лактации [14, 25, 54, 98, 305, 344, 407].

Основными диагностическими критериями анемических состояний являются лабораторные показатели: содержание Hb, количество эритроцитов, уровень сывороточного Fe и ферритина. Учитывая наличие гемодилузии во 2-м триместре беременности, дискутируется вопрос о вариации нормативных величин и какие цифры будут считаться нормальными, чтобы, сравнивая с ними, можно говорить об анемических состояниях. До сих пор нет единого мнения о том, является ли гиперволемия во время беременности патологической или физиологической. Большинство авторов считают, что гемодилузия – отличительный и весьма переменный признак нормальной беременности, значительно затрудняющий точное определение нижней границы нормы концентрации Hb у беременных женщин [278, 279, 281, 333]. В разные годы (1965 г., 1968 г, 1989 г.) ВОЗ рекомендовала в качестве нижних величин данного показателя у беременных использовать уровень от 100 до 110 г/л с учетом триместра беременности.

Основываясь на проведенных исследованиях, ряд авторов предлагают учитывать срок гестации, место проживания женщины, соматическую патологию и на ранних сроках беременности считать уровень Hb приближенным к общепринятым нормам для женщин вне беременности [67, 72, 113, 278]. Также непросто определиться с содержанием сывороточного железа и ферритина. Большинство авторов считают нижнюю границу транспортного железа за 12,0 мкмоль/л, хотя предельные границы достаточно широки (от 8,0 до 12,5 мкмоль/л), что затрудняет своевременную диагностику для врача-клинициста. Более согласованными оказались значения сывороточного ферритина. По мнению ряда авторов, железодефицитные состояния диагностируются при уровне ферритина менее 15 мкг/л [13, 15, 18, 25, 119, 187, 194, 246, 251]. Таких же величин придерживаются и исследователи в педиатрической практике [13].

Кроме 3-х основных показателей используются и дополнительные показатели: Ht (особенно важно для беременных женщин с целью определения гемодилюции), ОЖСС, КНТ, МНС, МСНС, MCV [16, 25, 70, 71, 72, 113, 119, 194, 278].

В сыворотке содержится пять фракций ионов железа. Основной фракцией является комплекс железа с трансферрином, остальные фракции присутствуют в минимальных количествах, их вклад в общее количество сывороточного железа находится в пределах ошибки метода и практически не учитывается [82]. Для определения сывороточного железа использовались наборы «ЖЕЛЕЗО-НОВО» (Вектор Бест, Россия).

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) отражает степень «голодания» сыворотки и насыщения железом трансферрина, транспортного белка бета-1-глобулиновой фракции, переносящего железо. ОЖСС – это количество железа, которое может связать трансферрин в определенном объеме сыворотки, регистрировалась параллельно с железом с использованием наборов «ЖЕЛЕЗО-НОВО» (Вектор Бест, Россия). Коэффициент (%) насыщения трансферрина железом рассчитывался по формуле:

$K = \text{Fe сыв.} / \text{ОЖСС} \times 100\%$, где: Fe сыв. – содержание железа в сыворотке крови, мкмоль/л; ОЖСС, мкмоль/л. Дополнительную информацию носил расчетный показатель (латентная железосвязывающая способность сыворотки крови – ЛЖСС), отражающий содержание свободного трансферрина: $\text{ЛЖСС} = \text{ОЖСС} - \text{Fe сыв.}$ Наиболее диагностически значимым на современном этапе является уровень сывороточного ферритина, отражающий запасы тканевого (депонированного) железа. Его определение проводилось с помощью тест-систем фирмы «АлкорБио» (г.Санкт-Петербург), результаты учитывались на микропланшетном ридере «StatFax-2100», при оптической плотности 450 нм.

Основными признаками анемии являются снижение гемоглобина в единице объема крови, нередко сопровождающееся снижением числа (концентрации) эритроцитов [53]. Гемоглобин относится к наиболее известным железосодержащим белкам, следовательно, основным фактором, определяющим уровень гемоглобина, является достаточное поступление железа и наличие белка в организме.

Учитывая непосредственную связь ферродинамики с другими видами обмена веществ, были определены некоторые показатели биохимического анализа крови.

Вместе с белками и углеводами липиды и их фракции составляют основной субстрат мембран клеток и являются важной частью их микроокружения.

Изменение тимоловой пробы характерно при уменьшении содержания альбумина и увеличении β - и γ -глобулинов, в основном связанных с β -глобулинами липидов плазмы крови. Подобные нарушения соотношений фракций могут носить субклинический характер при различных функциональных нарушениях печени, в том числе при беременности и анемических состояниях [10, 106, 112, 266].

Практически во всех клетках организма (печени, сердца, мышц и т.д., в том числе и в эритроцитах) содержатся ферменты

аланин- и аспаратаминотрансферазы (АЛТ и АСТ), которые осуществляют важную функцию – обратимый перенос аминокрупп с аминокислот на кетокислоты. В клетках эти ферменты находятся в цитозолях. В литературе и практике чаще встречается увеличение активности аминотрансфераз, связанное с поражением печени, сердца, мышц различной этиологии. Значительно реже встречается снижение их показателей: при недостатке содержания в организме пиридоксина (витамин В₆), беременности, почечной недостаточности [106, 235, 266].

Своевременная диагностика анемических состояний у беременных женщин необходима для проведения профилактических и лечебных мероприятий. В современной акушерской практике наиболее изучена проблема железодефицитных анемий и использование ферротерапии [19, 59, 70, 119, 194, 246]. Появление исследований по изучению анемий с нормальными показателями обмена Fe дополнили некоторые патогенетические аспекты и расширили дополнительные методы коррекции [15, 16, 17, 18, 31, 71].

Проведенный сравнительный анализ между 2-мя группами: группа сравнения вне беременности и во время беременности (табл. 2.5.1), показал, что достоверных отличий в содержании сывороточного железа, ферритина нет. По квартальной оценке изменений сывороточного железа также не отмечено, содержание ферритина смещено в сторону увеличения во время беременности (25,56-52,42 мкг/л), в сравнении с группой вне беременности (18,83-35,74 мкг/л).

Средние и квартальные показатели ОЖСС, ЛЖСС и КНТ у женщин вне и во время беременности достоверно не изменены. Разбросы минимальных и максимальных значений значительно шире у беременных (ОЖСС – 19-121,8 мкмоль/л, ЛЖСС – 2,5-96,72 мкмоль/л и КНТ – 12,8-91,55%). Тенденция к снижению ОЖСС, ЛЖСС и повышению КНТ вполне объяснима некоторым повышением сывороточного ферритина у беременных женщин.

Достоверно снижено только содержание общего белка $69,74 \pm 0,35$ г/л и $73,21 \pm 1,07$ г/л ($p < 0,001$) и повышены β -ЛП $43,29 \pm 1,21$ усл. Ед. и $32,67 \pm 2,12$ усл. Ед. во время гестации по сравнению с группой женщин вне беременности (табл. 2.5.1, Рис. 2.5.1).

Таблица 2.5.1

Показатели ферродинамики в группах сравнения у женщин вне и во время беременности

	Группа сравнения вне беременности (n=31)	Группа сравнения во время беременности (n=170)
Фер. сыв., мкг/л	$32,77 \pm 4,69$	$41,53 \pm 1,70$
Min.- Max.	15,75-129	15,1-107,4
L Q- U Q	18,83-35,74	25,56-52,42
Fe сыв., мкмоль/л	$21,88 \pm 1,27$	$21,45 \pm 0,48$
Min.- Max.	12-33,9	12-40
L Q- U Q	16-28	16,3-26
ОЖСС, мкмоль/л	$65,29 \pm 1,38$	$61,33 \pm 1,40$
Min.- Max.	44-72	19-121,8
L Q- U Q	61,4-70,41	50,7-70,22
КНТ, %	$34,13 \pm 2,23$	$37,78 \pm 1,21$
Min.- Max.	17,27-56,5	12,8-91,55
L Q- U Q	23,72-45,07	27,254-44,966
ЛЖСС, мкмоль/л	$43,41 \pm 1,96$	$39,91 \pm 1,38$
Min.- Max.	20,4-58,95	2,5-96,72
L Q- U Q	38,2-50,5	29,15-50,35
Общ.бел., г/л	$73,21 \pm 1,07$	$69,74 \pm 0,35^{***}$
Min.- Max.	60,8-85,0	56,2-82,2
L Q- U Q	69,5-75,0	67,5-72,0
β -ЛП, усл. Ед.	$32,67 \pm 2,12$	$43,29 \pm 1,21^{***}$
Min.- Max.	15,0-59,0	15,0-90,0
L Q- U Q	24,0-38,0	34,5-49,5

Примечание. Достоверность различий: *** - $p < 0,001$.

Для анемических состояний оценка показателей ферродинамики имеет определяющее значение, как для

диагностики, так и особенно для выбора терапии. Наиболее ранним тестом в диагностике анемических состояний, кроме Hb и эритроцитов, было определение сывороточного железа.

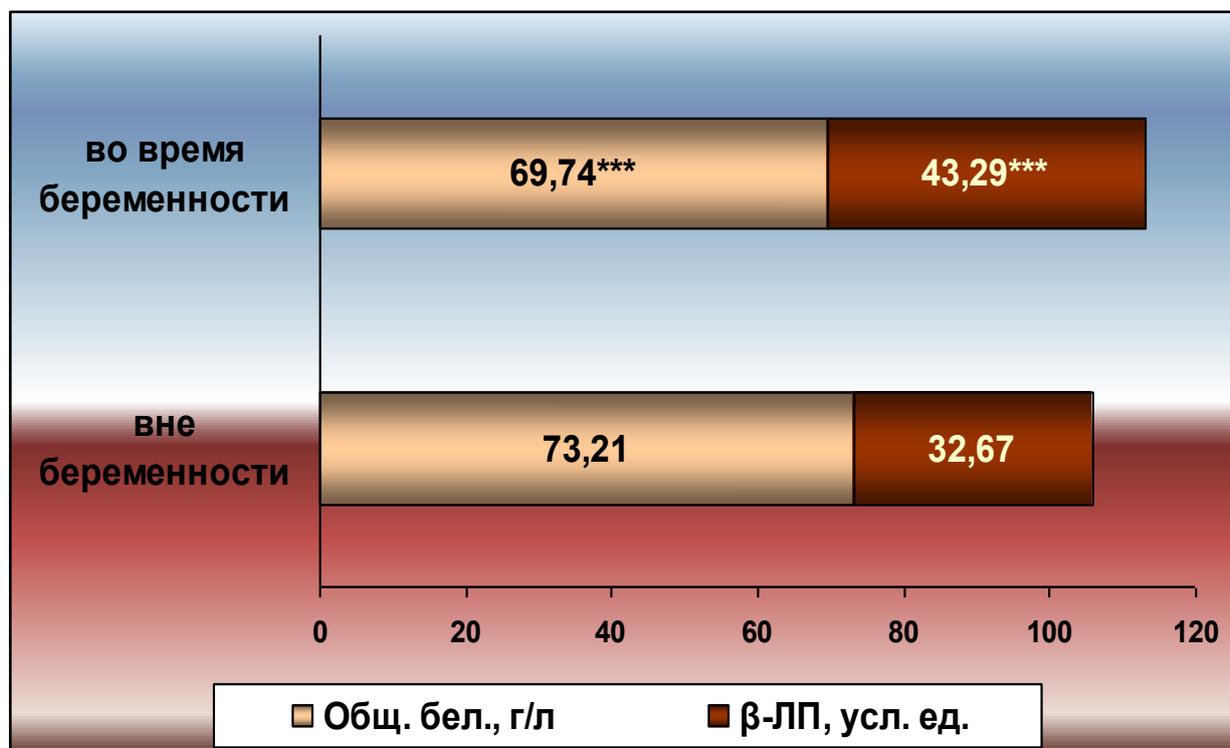


Рис. 2.5.1 Содержание общего белка и β-ЛП у женщин вне и во время беременности.

Несмотря на давность существования методики в литературе остается много дискуссий по поводу содержания железа в сыворотке крови. Учитывая данные ряда авторов [15, 16, 18, 70, 246, 266], нами был использован средний нормативный диапазон сывороточного железа 12–21,5 мкмоль/л. В группе сравнения беременных женщин (табл. 2.5.2, Рис. 2.5.2) этот показатель соответствовал $21,45 \pm 0,48$ мкмоль/л. Практически такое содержание было отмечено в группе женщин с ЛАС – $20,17 \pm 0,82$ мкмоль/л и САА – $20,36 \pm 0,64$ мкмоль/л. Минимальные и максимальные (12,0–40,0 мкмоль/л; 12,5–37,7 мкмоль/л; 12,4–41,5 мкмоль/л соответственно), а также квартильные (16,3–26,0 мкмоль/л; 16,0–23,3 мкмоль/л; 15,5–23,1 мкмоль/л) размахи находилась в одних цифровых пределах.

Показатели ферродинамики крови у беременных женщин

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Фер. сыв., мкг/л	41,53±1,70	38,75±3,12	40,89±3,14	15,75±1,57***	12,85±1,48***
Min.- Max.	15,1-107,4	15,4-128,0	15,1-142,5	0,3-138,3	0,6-130,4
L Q- U Q	25,6-52,4	22,5-44,8	20,6-43,3	7,3-15,0	5,7-14,3
Fe сыв., мкмоль/л	21,45±0,48	20,17±0,82	20,36±0,64	14,76±0,62***	13,96±0,72***
Min.- Max.	12,0-40,0	12,5-37,7	12,4-41,5	3,6-35,5	3,6-53,2
L Q- U Q	16,3-26,0	16,0-23,3	15,5-23,1	10,0-18,9	8,9-17,9
ОЖСС, мкмоль/л	61,33±1,40	61,67±2,72	69,05±2,43**	67,10±2,28*	73,80±2,50***
Min.- Max.	19,0-121,8	20,2-102,0	28,8-147,0	9,9-170,0	18,0-165,0
L Q- U Q	50,7-70,2	51,1-66,9	52,3-79,8	53,7-81,5	56,4-87,3
КНТ, %	37,78±1,21	33,76±1,61	31,84±1,55**	24,38±1,36***	20,10±1,02***
Min.- Max.	12,8-91,6	12,2-58,0	11,1-100,0	6,1-103,4	3,7-66,7
L Q- U Q	27,3-45,0	26,2-40,2	23,1-37,3	15,2-28,8	12,4-26,6
ЛЖСС, мкмоль/л	39,91±1,38	41,71±2,58	49,52±2,42***	52,86±2,12***	59,88±2,48***
Min.- Max.	2,5-96,7	7,0-89,5	12,1-124,7	7,7-134,5	11,0-156,4
L Q- U Q	29,2-50,4	29,0-47,6	36,5-61,4	38,8-65,0	41,6-72,8

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

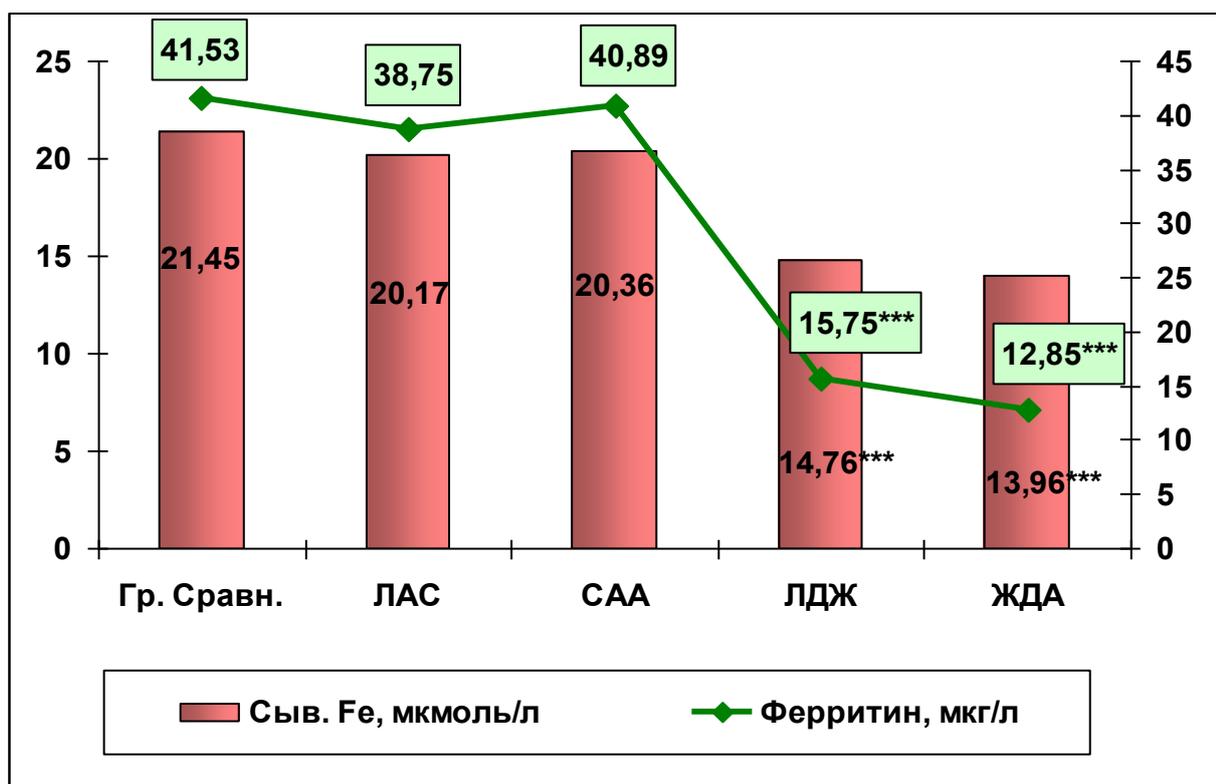


Рис. 2.5.2 Содержание сывороточного Fe и ферритина у беременных женщин.

.При железодефицитных состояниях выявлена достоверная разница в содержании сывороточного железа по сравнению с первой группой и с группами железонасыщенных анемических состояний.

При скрытой форме анемий (ЛДЖ) в крови беременных содержалось до $14,76 \pm 0,62$ мкмоль/л сывороточного железа ($p < 0,001$), при ЖДА – достоверно снижалось до $3,96 \pm 0,72$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

Несмотря на то, что полученные результаты в пределах нормативных (по данным литературы) показателей, они достоверно ниже, чем в группе сравнения и при ЖНС, оценка минимальных и кварталных размахов подтверждает железодефицитный характер: ЛДЖ – 3,6-35,5 мкмоль/л и 10,0-18,9 мкмоль/л; при ЖДА – 3,6-53,2 мкмоль/л и 8,9-17,9 мкмоль/л.

В алгоритм лабораторной диагностики анемических состояний обязательным параметром включалось определение запасов железа по сывороточному ферриту. Большинство

авторов считают, что содержание ферритина в сыворотке крови у женщин вообще и у беременных в том числе, отличается от содержания у мужчин и соответствует 15-150 мкг/л. Также как и при оценке сывороточного железа, высказываются и другие мнения по поводу данных, которые можно было бы принять за физиологическую норму. В связи с этим, мы учли мнение ученых, занимающихся данной проблемой, собственный опыт и считали дефицитом железа снижение ферритина менее 15 мкг/л, верхней границей.

Полученные данные показали, что у беременных в группе сравнения ($41,53 \pm 1,70$ мкг/л), при ЛАС ($38,75 \pm 3,12$ мкг/л) и САА ($40,89 \pm 3,14$ мкг/л) содержание ферритина, минимальный и максимальный, а также кварталный размахи ($25,6-52,4$ мкг/л; $22,5-44,8$ мкг/л; $20,6-43,3$ мкг/л) соответствуют общепринятой норме. Более чем в 2 раза понижено содержание ферритина при ЛДЖ – $15,75 \pm 1,57$ мкг/л ($p < 0,001$), при ЖДА – $12,85 \pm 1,48$ мкг/л ($p < 0,001$). Крайне велик размах минимальный и максимальный при обоих вариантах дефицита железа: ЛДЖ – $0,3-138,3$ мкг/л; ЖДА – $0,6-130,4$ мкг/л. Квартальный анализ выявил низкие показатели ферритина независимо от варианта дефицита железа (ЛДЖ – $7,3-15,0$ мкг/л, ЖДА – $5,7-14,3$ мкг/л).

ОЖСС, как показатель концентрации трансферрина сыворотки крови – транспортного белка, переносящего железо, в группе сравнения и при ЛАС не отличаются по своим данным (Рис. 2.5.3). Отмечено достоверное повышение ОЖСС при САА – $69,05 \pm 2,43$ мкмоль/л ($p < 0,01$), при ЛДЖ – $67,10 \pm 2,28$ мкмоль/л ($p < 0,05$) и более выраженное при ЖДА – $73,80 \pm 2,50$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Квартальные размахи мало отличались между собой.

Такие же изменения характерны и для ЛЖСС. Достоверно повышены показатели при САА до $52 \pm 2,42$ мкмоль/л ($p < 0,001$), при ЛДЖ до $52,86 \pm 2,12$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и при ЖДА до $59,88 \pm 2,48$ мкмоль/л ($p < 0,001$).

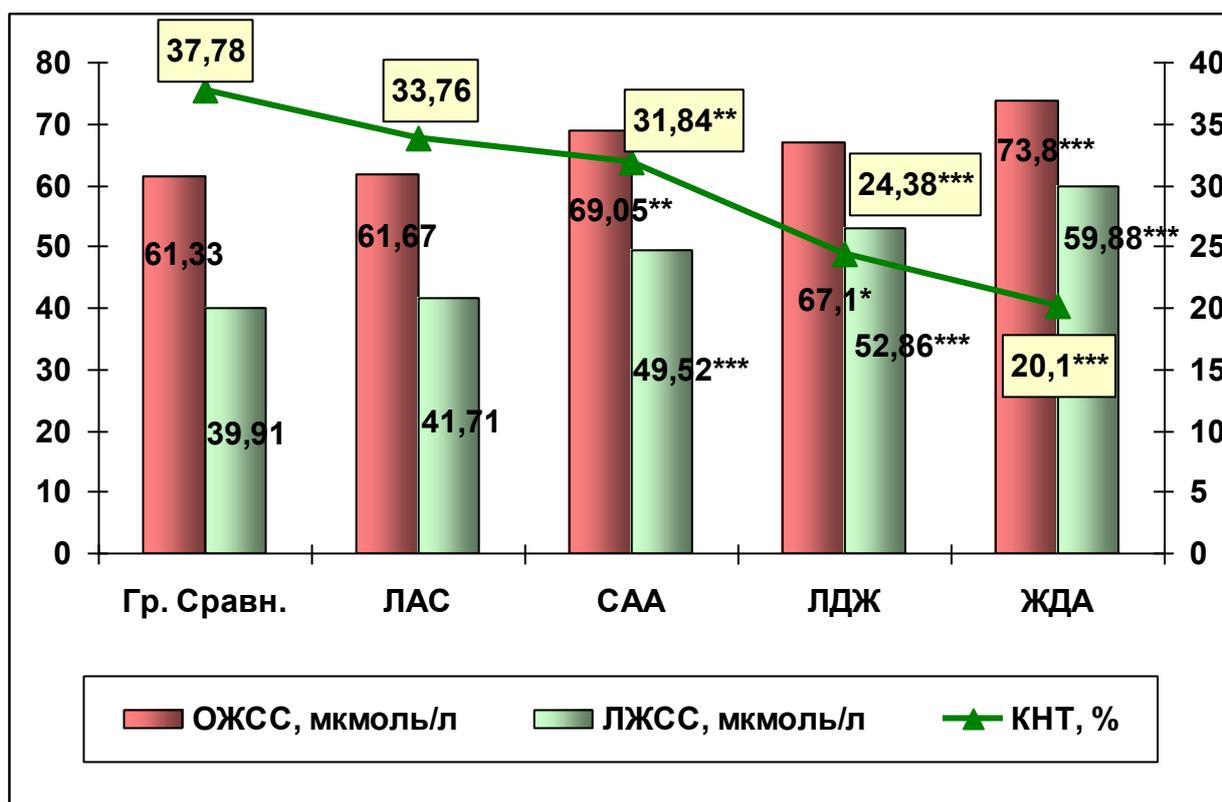


Рис. 2.5.3 Содержание ОЖСС, ЛЖСС и КНТ у беременных женщин.

Важна квартальная оценка показателей, как выборка, составляющая 50% обследованных в каждой из групп: группа сравнения – 29,2-50,4 мкмоль/л, ЛАС – 29,0–47,6 мкмоль/л, САА – 36,5–61,4 мкмоль/л, ЛДЖ – 38,8-65,0 мкмоль/л, ЖДА – 41,6–72,8 мкмоль/л. Из представленных данных видно, что ЛЖСС плавно увеличивалась у беременных, начиная с САА, ЛДЖ и ЖДА.

Информативным показателем оценки метаболизма железа является КНТ железом. При обследовании беременных женщин выявлено снижение КНТ с $37,78 \pm 1,21\%$ в группе сравнения, до $33,76 \pm 1,61\%$ в группе с ЛАС ($p > 0,05$), $31,84 \pm 1,55\%$ в группе САА ($p < 0,01$), до $24,38 \pm 1,36\%$ ($p < 0,001$) при ЛДЖ и самые низкие показатели при ЖДА $20,10 \pm 1,02$ ($p < 0,001$). Наиболее минимальные цифры КНТ характерны для ЛДЖ (6,1-103,4%) и ЖДА (3,7-66,7%). Статистическая обработка данных по квартелям показала постепенное снижение КНТ: группа сравнения (27,3-45,0%) →

ЛАС (26,2-40,2%) → САА (23,1-37,3%) → ЛДЖ (15,2-28,8%) → ЖДА (12,4-26,6%).

На современном этапе существуют способы оценки дефицита железа, которые заключаются в определении содержания сывороточного железа и ферритина в крови человека без четкой оценки степени выраженности дефицита [RU 2018844 С1, 30.08.1994, RU 2115118 С1, 10.07.1998; 117, 195]. Рекомендовано определение клинических проявлений, условно выделяя стадии развития железodefицитных состояний, а также даны некоторые показатели обмена железа, в том числе сывороточное Fe и ферритин [194].

На основании анализа данных литературы и проведенных нами исследований предложен и запатентован способ диагностики стадии дефицита железа (заявка на патент на изобретение – № 2012134847, положительное решение получено 25.09.2013), который заключается в конкретизации нижних границы нормы для сывороточного железа – 12,0 мкмоль/л, для сывороточного ферритина – 15 мкг/л и соответственно определении трех стадий недостаточности эссенциального микроэлемента (Рис. 2.5.4) с учетом одномоментного их измерения. В связи с этим целесообразно и удобно для практического применения считать, что если сывороточное железо снижается менее 12,0 мкмоль/л, при нормальных показателях ферритина от 15 мкг/л и более, то это начальная - 1 стадия дефицита железа, связанная с уменьшением количества транспортного пула элемента.

Вторая стадия недостаточности железа представлена нормальными показателями сывороточного железа 12,0 мкмоль/л и более и снижением его тканевой части, т.е. снижением ферритина менее 15 мкг/л. Наиболее тяжелая – третья стадия дефицита железа, при которой отмечают одномоментно снижение сывороточного железа менее 12,0 мкмоль/л, сывороточного ферритина менее 15 мкг/л. Такая оценка может быть использована как при варианте преданемии (при нормальных показателях гемоглобина, эритроцитов, гематокрита и других показателях

красной крови), так и при явных анемических состояниях, т.е. при снижении вышеуказанных показателей у беременных женщин с учетом срока гестации, у детей - с учетом возраста.

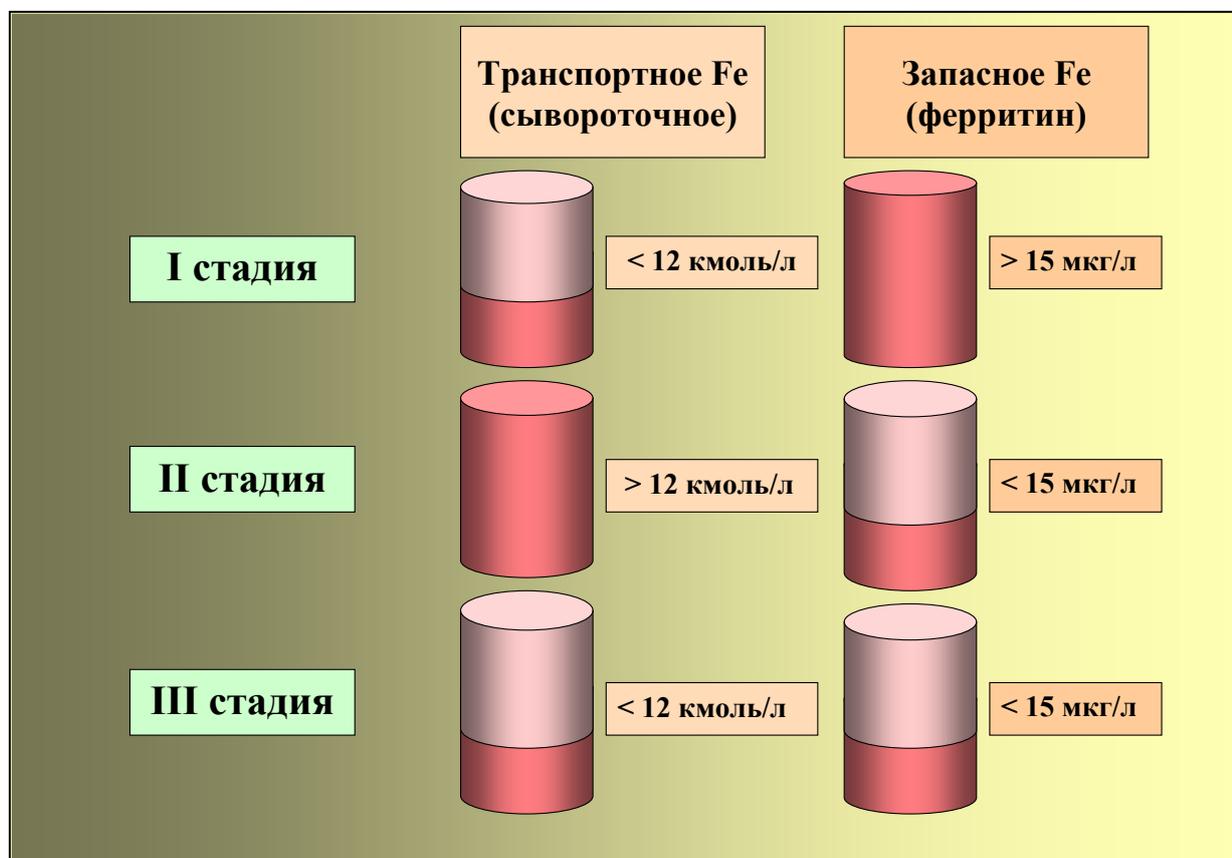


Рис. 2.5.4 Способ определения стадии дефицита железа.

Способ дает возможность доклинического определения дефицита железа, упрощение интерпретации данных при высокой точности диагностики у различных групп населения, что позволяет своевременно решить вопрос о тактике лечебно-профилактических мероприятий на ранних этапах заболевания. Одними из преимуществ предлагаемого способа являются: интегральная оценка дефицита железа одномоментно по ряду показателей для наиболее полного проведения диагностики железодефицитных состояний, в том числе латентных форм; определение стадии дефицита железа с целью подбора доз препаратов железа; возможность использования комплексного метода оценки ферродинамики врачами общей практики.

Обследование беременных женщин в различные сроки гестации, а именно по триместрам показало (Рис. 2.5.5), что на ранних сроках беременности (1 триместр) среди женщин с диагностируемым дефицитом железа преобладала 1 стадия его недостаточности (51,4%).

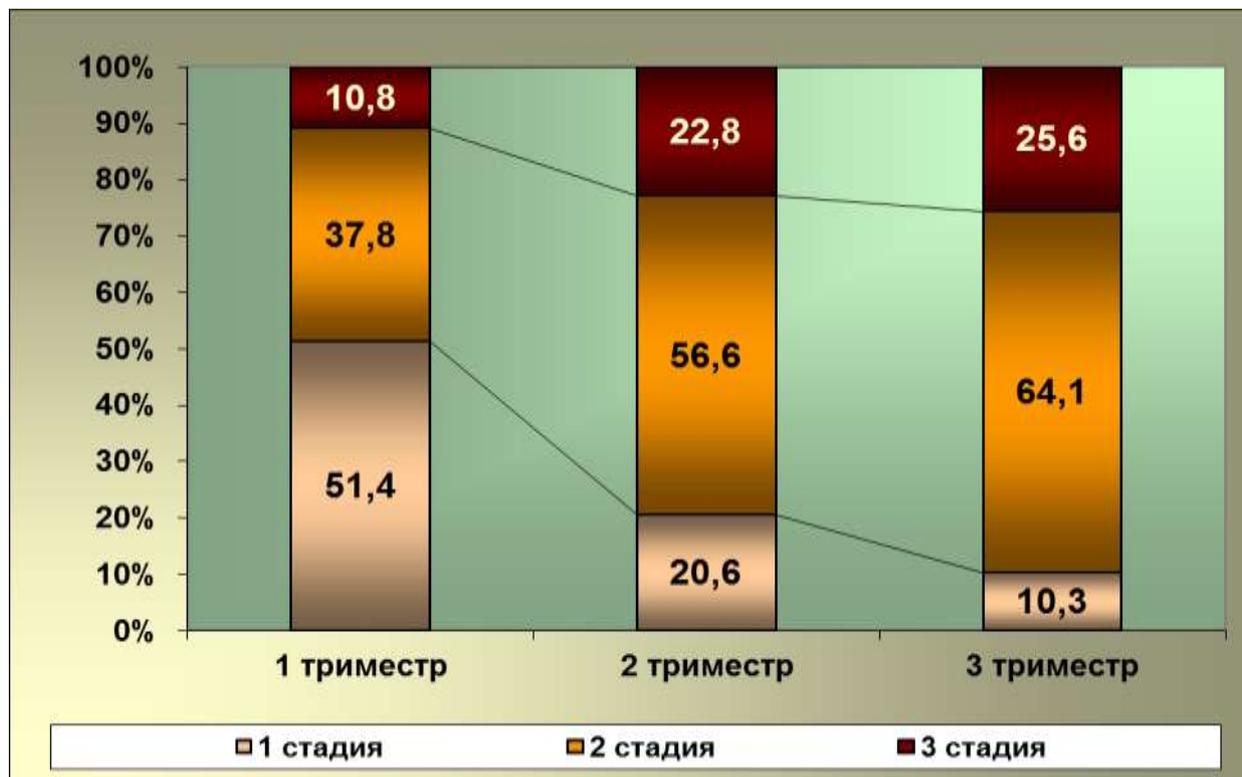


Рис. 2.5.5 Степень дефицита железа у беременных женщин в зависимости от срока беременности (%).

С прогрессированием беременности резко в 2,5 раза во втором триместре и в 5 раз в третьем триместре снизилась частота ферродефицита, соответствующего 1 стадии. При этом процент беременных с более выраженной недостаточностью во 2-м и 3-ем триместрах был выше: 2 стадия в 1,5-1,7 раза, 3 стадия в 2,01-2,4 раза.

Достоверной разницы соотношения стадий дефицита железа при различных формах анемических состояний (скрытой – ЛДЖ и явной – ЖДА) отмечено не было (Рис. 2.5.6).

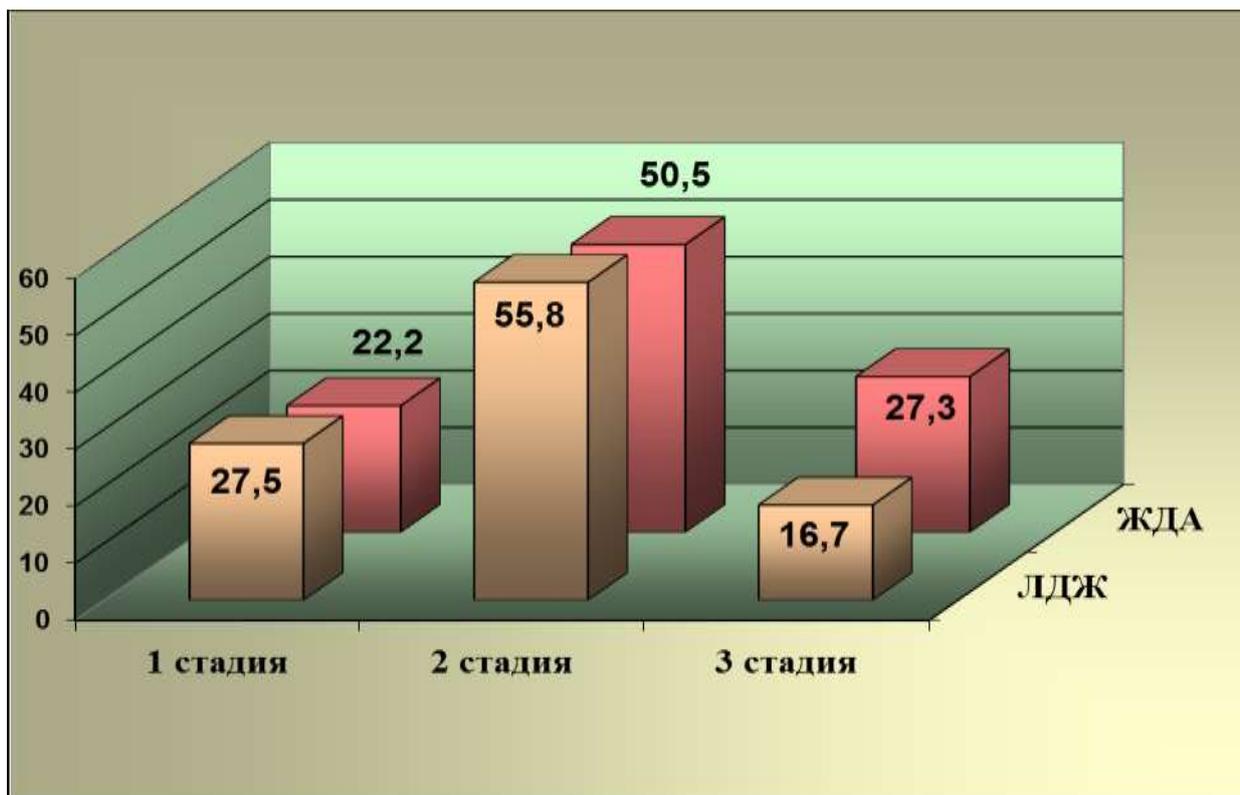


Рис. 2.5.6 Степень дефицита железа у беременных женщин при различных формах анемических состояний (%).

Недостаток железа, соответствующий второй стадии, практически не отличался при ЛДЖ и ЖДА первой (50,5 – 55,8%). Однако более глубокий дефицит элемента встречался в 1,6 раза чаще при ЖДА.

Использование предложенного способа диагностики анемического состояния железодефицитного характера имеет доказательную основу для своевременной терапии соответственно выраженности дефицита железа в организме женщины.

Среди биохимических показателей крови у беременных женщин (табл. 2.5.3) отмечено снижение содержания общего белка при ЛАС – $67,76 \pm 0,72$ г/л ($p < 0,01$) и ЖДА – $67,86 \pm 0,50$ г/л ($p < 0,01$). Достоверных изменений белковых фракций не было выявлено. Учитывая имеющиеся изменения со стороны морфологии эритроцитов, определение некоторых показателей липидного обмена имеет большое значение.

Таблица № 2.5.3

Показатели белкового обмена у беременных женщин

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Общ.бел., г/л	69,74±0,35	67,76±0,72**	68,92±0,61	68,88±0,41	67,86±0,50**
Min.- Max.	56,2-82,2	57,3-78,4	55,3-91,0	58,7-83,8	54,0-81,7
L Q- U Q	67,5-72,0	64,3-71,3	64,8-72,0	66,0-71,0	64,5-70,3
Альбумин, %	61,92±1,28	63,25±0,96	61,79±0,73	61,20±0,91	60,16±0,83
Min.- Max.	44,4-73,5	54,2-72,9	50,0-72,9	31,5-70,2	16,6-69,4
L Q- U Q	57,2-68,4	60,6-66,1	58,3-65,6	58,1-65,7	56,8-64,3
Глобулин, %	38,08±1,28	36,75±0,96	38,41±0,75	38,44±0,73	39,84±0,83
Min.- Max.	26,5-55,6	27,1-45,8	27,1-50,0	29,8-54,1	30,6-83,4
L Q- U Q	31,7-42,9	33,9-39,4	34,4-41,7	34,3-41,9	35,7-43,2
α 1, %	5,25±0,40	4,63±0,32	4,81±0,27	5,36±0,30	5,42±0,23
Min.- Max.	2,0-11,1	1,8-7,5	2,4-11,1	2,5-11,3	1,7-10,0
L Q- U Q	4,1-5,8	3,7-5,7	3,3-5,6	3,8-6,2	4,5-6,6
α 2, %	8,93±0,51	8,97±0,54	9,75±0,44	8,69±0,35	9,45±0,32
Min.- Max.	4,1-17,1	4,0-13,3	3,2-17,8	4,8-13,9	3,2-15,2
L Q- U Q	7,1-10,1	7,1-10,5	7,2-12,0	6,9-10,5	7,7-11,0
β, %	12,78±1,79	10,96±0,58	11,21±0,25	10,78±0,32	12,20±1,05
Min.- Max.	7,1-66,6	6,6-17,3	7,0-15,8	6,2-16,6	5,1-83,8
L Q- U Q	9,2-13,0	9,6-12,0	10,2-12,2	9,4-12,5	9,5-12,8
γ, %	12,76±0,63	12,19±0,65	12,46±0,39	14,48±1,25	12,85±0,43
Min.- Max.	6,0-19,6	6,5-17,5	6,9-18,7	7,1-66,3	7,0-26,6
L Q- U Q	10,4-15,2	10,0-14,2	10,6-14,2	10,6-16,3	10,1-14,5

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

** - $p < 0,01$

Нами определялся (табл. 2.5.4, Рис. 2.5.7) общий холестерин, как представитель нейтральных жиров и важный компонент клеточных мембран, и β-липопротеиды (β-ЛП), как липопротеины низкой плотности.

Биохимические показатели крови у беременных женщин

	контр. (n=170)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Хол., ммоль/л	4,58 ± 0,1	4,77 ± 0,26	5,23 ± 0,18***	5,05 ± 0,16**	5,26 ± 0,16***
Min.- Max.	2,9 - 8,4	2,9 - 9,9	3 - 10,9	2,6 - 10,5	3 - 9,7
L Q- U Q	3,8 - 5,1	3,8 - 5,6	4,3 - 6,2	3,95 - 5,65	4,3 - 5,95
β-ЛП, усл. Ед.	43,29 ± 1,21	41,05 ± 2,63	51,7 ± 2,88**	46,05 ± 2,42	54,75 ± 2,49***
Min.- Max.	15 - 90	4,8 - 80	25 - 140	5 - 150	22 - 100
L Q- U Q	34,5 - 49,5	34 - 48	37 - 61	31 - 56	39 - 68
Тим.пр., усл. Ед.	2,13 ± 0,11	2,83 ± 0,38*	2,88 ± 0,22***	2,44 ± 0,17	3,53 ± 0,23***
Min.- Max.	0,2 - 8	0,57 - 9	0,5 - 9	0,5 - 8,5	0,57 - 12
L Q- U Q	1,17 - 2,9	1,5 - 3,5	1,5 - 3,8	1,16 - 3,5	2,2 - 4,7
АЛТ, моль/час л	0,26 ± 0,01	0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,02**	0,20 ± 0,01***	0,18 ± 0,01***
Min.- Max.	0,09 - 0,66	0,08 - 0,69	0,01 - 1,11	0,03 - 0,42	0,01 - 0,53
L Q- U Q	0,18 - 0,32	0,12 - 0,24	0,13 - 0,24	0,13 - 0,28	0,11 - 0,21
АСТ, моль/час л	0,25 ± 0,01	0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,02	0,21 ± 0,01*	0,21 ± 0,02
Min.- Max.	0,06 - 0,77	0,07 - 0,44	0,07 - 0,57	0 - 0,6	0 - 0,62
L Q- U Q	0,16 - 0,32	0,16 - 0,26	0,15 - 0,21	0,15 - 0,26	0,14 - 0,24
Сахар, ммоль/л	4,26 ± 0,05	4,12 ± 0,1	4,14 ± 0,08	4,09 ± 0,06	4,28 ± 0,1
Min.- Max.	3 - 7,7	3 - 5,7	2,7 - 5,8	2,7 - 6,1	2,8 - 8,5
L Q- U Q	3,8 - 4,7	3,66 - 4,5	3,6 - 4,6	3,6 - 4,5	3,7 - 4,6

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

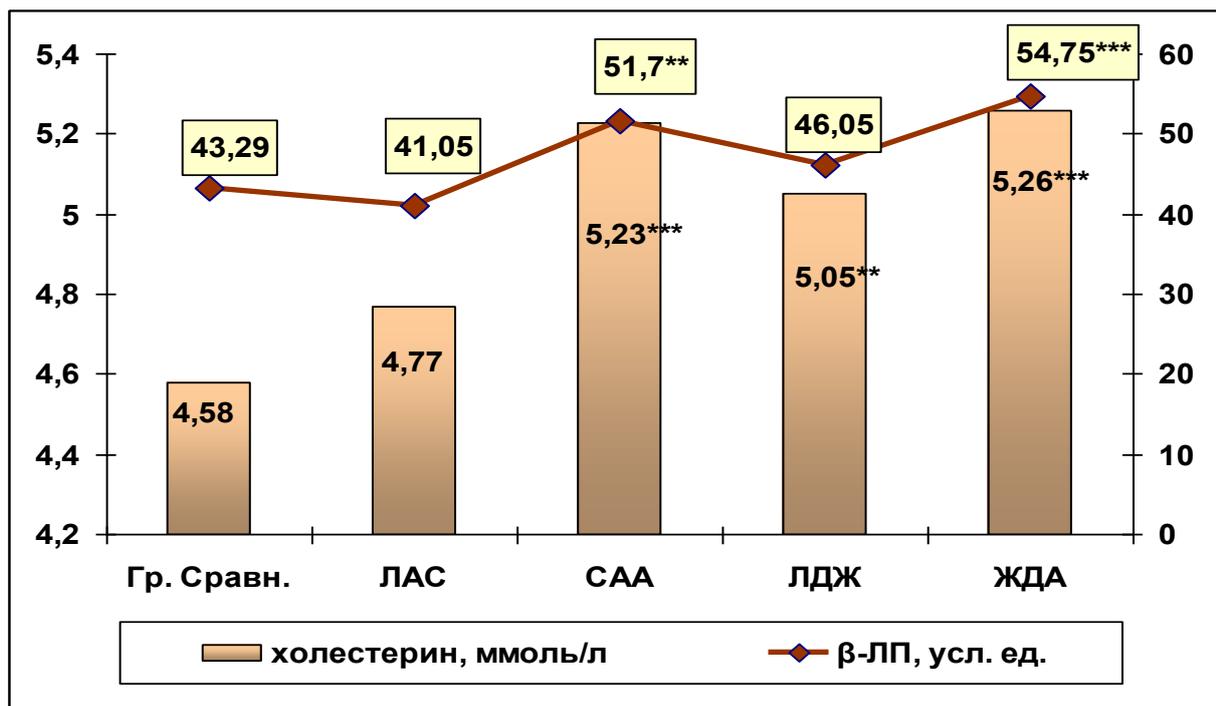


Рис. 2.5.7 Содержание холестерина и β-ЛП у беременных женщин.

Несмотря на то, что содержание холестерина находилось на верхней границе общепринятых норм, было выявлено его достоверное повышение при скрытой форме дефицита железа ЛДЖ – $5,05 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,01$), более выраженное при истинных анемиях: САА – $5,23 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,001$) и ЖДА – $5,26 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$). Средний квартильный размах также более выше, чем в группе сравнения (3,8–5,1 ммоль/л), при САА – 4,3–6,2 ммоль/л, при ЖДА – 4,3–5,95 ммоль/л. Содержание β-ЛП в крови у беременных женщин, страдающих анемиями сидероахрестического ($51,7 \pm 2,88$ усл. Ед.; $p < 0,01$) и железодефицитного ($54,75 \pm 2,49$ усл. Ед.; $p < 0,001$) характера, достоверно выше, чем в группе сравнения ($43,29 \pm 1,21$ усл. Ед.). Максимальные цифры квартильного размаха при описанных анемиях на 11,5–18,5 усл. Ед. выше показателей группы сравнения.

Нами определялась активность тимоловой пробы. Анализ полученных данных при анемических состояниях и в группе сравнения показал (Рис.2.5.8) повышение тимоловой пробы даже

при преданемиях: ЛАС – $2,83 \pm 0,38$ усл. Ед. ($p < 0,05$), ЛДЖ – $2,44 \pm 0,17$ усл. Ед. ($p > 0,01$).

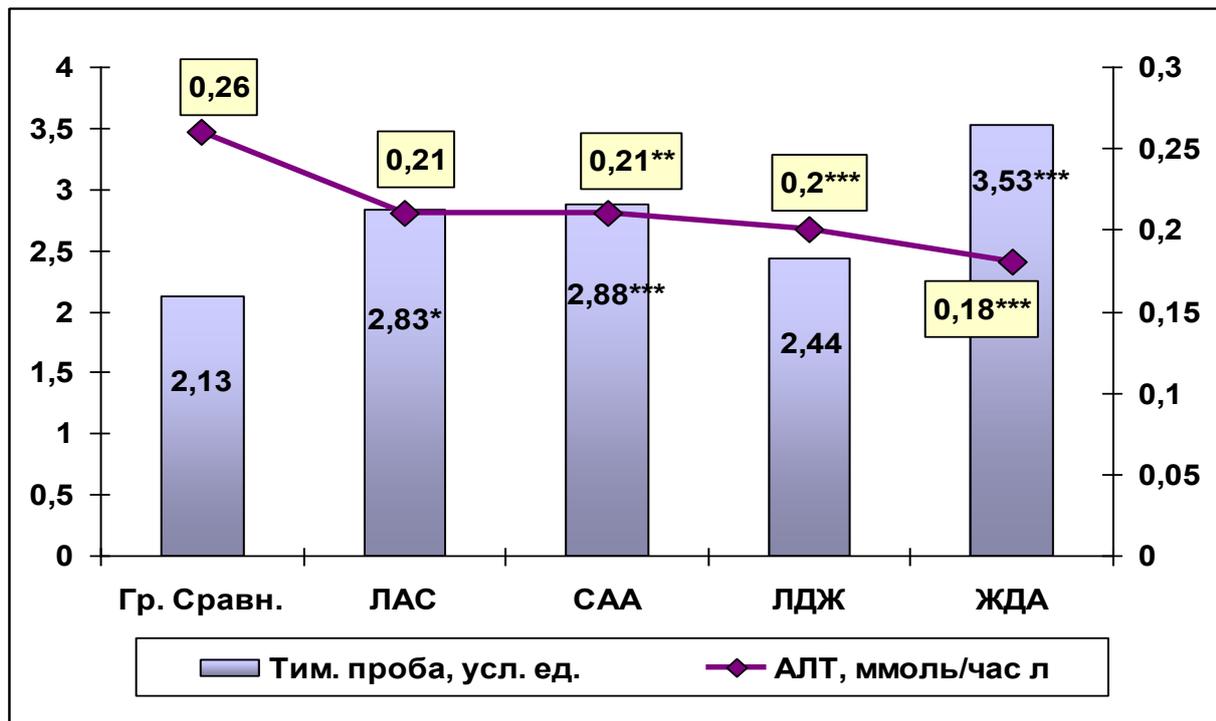


Рис. 2.5.8 Показатели активности тимоловой пробы и АЛТ у беременных.

Более выраженные нарушения характеризовали анемию: САА – $2,88 \pm 0,22$ усл. Ед. ($p < 0,001$), ЖДА – $3,53 \pm 0,23$ усл. Ед. ($p < 0,001$). Квартельная оценка выявила изменения минимальных и максимальных границ в сторону повышения (группа сравнения – 1,17-2,9 усл. Ед.; САА – 1,5-3,8 усл. Ед.; ЖДА – 2,2-4,7 усл. Ед.).

При обследовании беременных женщин нами получено достоверное снижение уровня трансаминазы АЛТ при САА – $0,21 \pm 0,02$ ммоль/час/л ($p < 0,01$), ЛДЖ – $0,20 \pm 0,01$ ммоль/час/л ($p < 0,001$), ЖДА – $0,18 \pm 0,01$ ммоль/час/л ($p < 0,001$), чем в группе сравнения $0,26 \pm 0,01$ ммоль/час/л. Четко отличаются и показатели квартельной оценки: САА – 0,13 - 0,24 ммоль/час/л, ЛДЖ – 0,13 - 0,28 ммоль/час/л, ЖДА – 0,11-0,21 ммоль/час/л, против 0,18-0,32 ммоль/час/л в группе сравнения.

Проведенные исследования крови у беременных женщин в 5-ти группах (группа сравнения и анемические состояния) показали

достоверные различия в содержании сывороточного Fe и ферритина при анемических железодефицитных состояниях. ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, холестерин, β -ЛП, тимоловая проба и АЛТ были достоверно изменены при всех вариантах дефицита Fe, а также при САА, что свидетельствует о нарушении белкового и липидного обменов, доказывает непосредственное участие печени в патогенезе анемий и сложные механизмы их развития.

Таким образом, статистический анализ полученных данных по обследованию женщин репродуктивного возраста вне и во время беременности, проживающих в условиях Приамурского региона, выявил функциональное напряжение периферического звена эритрона. У обследованных женщин во всех группах отмечалось снижение количества нормальных эритроцитов-дискоцитов. В группе сравнения вне беременности средний объем эритроцитов и ИТ были увеличены, а ПКТ снижен.

Во время беременности, кроме изменений, свойственных периоду гестации, отмечались качественные нарушения эритроцитов в виде снижения среднего объема эритроцитов, среднего содержания Hb в эритроците, повышении средней концентрации Hb в эритроците. На фоне недостаточного количества дискоцитов более резко повышен ИТ и более резко снижен ПКТ. Увеличился процент переходных форм эритроцитов за счет сфероидов. В биохимических изменениях крови выявилось некоторое снижение общего белка, повышение β -ЛП.

При анемических состояниях железонасыщенного характера было обнаружено компенсаторное увеличение среднего объема эритроцитов, некоторое повышение ретикулоцитов на фоне снижения лимфоцитов крови. Если при беременности без каких-либо изменений со стороны красной крови отмечался нейтрофильных сдвиг сегментоядерных клеток, то при САА повышалось содержание уже палочкоядерных нейтрофилов. Изменилось соотношение переходных форм эритроцитов в сторону эхиноцитов и стоматоцитов, что позволило охарактеризовать данный путь трансформации как смешанный с преобладанием

эхиноцитарного. Несмотря на нормальные показатели ферродинамики (сывороточного Fe и ферритина), ОЖСС, ЛЖСС были повышены, КНТ – понижен. В биохимических показателях крови кроме повышения β -ЛП, которое определялось в период беременности, наблюдалось нарушение белкового и липидного обмена: повышение холестерина, тимоловой пробы и снижение АЛТ.

Для анемических состояний железодефицитного характера свойственно более резкое повышение ретикулоцитов, увеличение средней толщины эритроцитов, снижение среднего диаметра эритроцитов и сфероцитарного индекса, т.е. проявления свойств микро- и сфероцитоза. Для этой группы анемических состояний характерен стоматоцитарный путь трансформации. Выявлен дефицит транспортного и/или запасного железа разной степени. Показатели ОЖСС, ЛЖСС также как и при железонасыщенных состояниях повышены, КНТ – понижен. Биохимические результаты крови представлены повышением общего холестерина, β -ЛП, тимоловой пробы, снижением АЛТ.

Оценив полученные результаты, представляется возможным считать, что при анемических состояниях имеет место клеточная патология, связанная с функциональным нарушением мембран эритроцитов, приводящая и поддерживаемая нарушениями липидного и белкового обмена, первопричиной которых являются экологические особенности региона проживания, влияющие на микроэлементный статус организма, а, следовательно, на многих парцессах в клетках.

ГЛАВА 3. РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА В ФОРМИРОВАНИИ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

3.1 МИКРОЭЛЕМЕНТОЗЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Дефицит железа является одной из наиболее частых причин анемических состояний. Однако, патогенез анемических состояний достаточно сложен. В образовании гемоглобина участвует не

только железо, но ряд других микроэлементов и компонентов, входящих в состав ферментов, и являющихся катализаторами или ингибиторами процессов эритропоэза. Следовательно, при любых анемических состояниях, в том числе и железодефицитных, возможны нарушения микроэлементного статуса в организме человека, тем более при беременности с определенным обменом веществ [232, 233].

Уровень микроэлементов и их взаимоотношение в органах зависит от степени их кровоснабжения, особенностей функциональной активности, наличия патологии. Потребность в микроэлементах существенно меняется при стрессах, во время усиленного роста, при беременности и кормлении грудью. Неадекватное поступление может приводить к развитию микроэлементозов. Процессы накопления различных микроэлементов могут быть обратимыми и необратимыми.

В свое время А.П.Авцын (1991 г.), рассматривая болезни и синдромы с позиций биогеохимической природы, выделил моно- и полимикроэлементозы (патологические процессы, вызванные дефицитом, избытком и дисбалансом микроэлементов в организме). Группу анемий, включая железодефицитную, он отнес к полимикроэлементозам и соответственно предложенной автором рабочей классификации к микроэлементозам природного экзогенного и техногенного характера.

Особенности обмена веществ в отдельных регионах, обусловленные ландшафтно-биогеохимическим своеобразием, дополняются влиянием климата, свойственного данному району. В условиях холодового воздействия, которые характерны и для Приамурья, физиологические механизмы адаптивной перестройки организма в экстремальных условиях северных районов приводят к сдвигу микроэлементного и электролитного гомеостаза. Проведенные исследования и полученные результаты оценки метаболических нарушений в организме при холодной адаптации позволили говорить о развитии акклиматизационного дефицита микроэлементов, в первую очередь эссенциальных.

Примером таких изменений представлена высокая встречаемость железодефицитных состояний у жителей Севера, обусловленная повышенной потребностью организма в железе вследствие усиления метаболических (анаболических и катаболических) процессов под воздействием факторов внешней среды, особенно холода [151].

Состояние макро- и микроэлементного гомеостаза сопоставимо с ролью генетических факторов в формировании здоровья, т.к. внешними факторами можно управлять и влиять на активность проявлений генетической программы развития. Многие заболевания детского возраста берут свое начало с внутриутробного периода. Микроэлементы, контролирующие практически все этапы формирования и развития плода (оплодотворение, имплантацию, эмбрио- и фетогенез, роды, лактацию и послеродовую реабилитацию), в определенных концентрациях и соотношениях могут приобрести свойства тератогенности (нарушение эмбрионального развития под воздействием различных факторов). Проницаемость плаценты возрастает с 16 недель, достигая максимума к 32-35 неделям беременности. Стрессы, соматические, акушерско-гинекологические проблемы, осложненное течение беременности, в том числе гестозы, снижают плацентарный барьер для микроэлементов. С другой стороны, у самого плода может быть функциональная недостаточность со стороны ферментативного обслуживания реакций, связанных с работой микроэлементов, например, замедление элиминации ряда элементов (Ni, Mn, Mo, Cd, Pb и др.). У плода могут наблюдаться дефекты использования для построения тканей и органов элементов-двойников, схожих по молекулярному весу, но не выполняющих физиологических функций. Например, дефицит магния может быть замещен марганцем, свинцом; дефицит селена – кадмием; цинка – свинцом, кадмием, никелем и т.д. При избыточном поступлении железа может наблюдаться повреждение плаценты. В связи с представленными данными важным становится проблема

антагонизма как токсических, так и эссенциальных микроэлементов, нарушение металлолигандных взаимоотношений у плода и беременной. Прогноз таких последствий и их предупреждение особенно важны в акушерстве и педиатрии [124, 134, 179, 224]. Деформированный минеральный обмен вносит свой вклад в патогенез многих заболеваний, в том числе анемических состояний, наиболее часто встречающейся патологии беременных женщин.

Наряду с ведущим значением железа в формировании анемий стоит медь (Cu) из группы эссенциальных микроэлементов. Ионы меди входят в состав многих белков, находящихся в активных центрах ферментов в виде комплексов с карбоксильными группами, принимая участие в электрофильной активации реакционных центров [37, 223, 226]. Медь участвует в биохимических процессах как составная часть электронпереносящих белков, осуществляющих реакции окисления органических субстратов молекулярным кислородом. Наиболее ярким представителем является церулоплазмин – мультифункциональный белок, обладающий активностью ферроксидазы, аминоксидазы и супероксиддисмутазы (СОД), биологическая функция которых состоит в транспорте меди, окислении железа. Выступая важнейшим индуктором «экстраклеточной СОД» и обладая гидрофобными свойствами белка, церулоплазмин хорошо контактирует с жидкокристаллической фазой цитоплазматических мембран, таким образом, обеспечивает их защиту от воздействия свободно-радикальных продуктов ПОЛ [29, 123, 151, 369, 372, 389].

Формируя активный центр Cu/Zn-зависимой СОД, медь участвует в антиоксидантной защите органелл клеток. Недостаток меди приводит к дефициту и снижению СОД, основного фермента, вовлеченного в детоксикацию свободных радикалов, что способствует нарастанию оксидативного стресса в клетках и ускорению апоптоза. Молекулярные механизмы физиологических и токсических (при избытке элемента) эффектов

меди связаны еще и с тем, что ионы могут переходить из одной формы в другую (Cu^{2+} в Cu^{1+} и наоборот), сами инициируя при этом свободно-радикальные процессы, прежде всего перекисное окисление липидов, приводящие к образованию активных форм кислорода. Вследствие подобных изменений нарушается целостность клеточных мембран, повышается их вязкость [96, 123, 309, 310, 358, 395].

Недостаток или избыток меди приводит к ряду заболеваний, в том числе анемическим состояниям, которые часто развиваются у беременных и детей [78, 99, 151]. При дефиците меди, обнаруженном у 22% жителей РФ [225], нарушается обмен железа, синтез гемоглобина, уменьшается продолжительность жизни эритроцитов. Наличие анемии связано не только с угнетением биосинтеза церулоплазмينا, но и с участием ионов в активации белка-стимулятора транспорта железа (SFT, Stimulator of Fe-Transport), который в свою очередь активирует всасывание железа из ЖКТ и его связывание с церулоплазмином [29, 409].

Дефицит меди отражается и на липидном составе плазмы крови. Снижение активности некоторых ферментов (лецитинхолестеринацилтрансферазы, липпротеинлипазы и др.), обусловленное недостатком меди в организме, способствует нарушению жирового обмена и выражается повышенным содержанием холестерина, триглицеридов, фосфолипидов.

Определены 2 специфических транспортера меди: высокоаффинный и низкоаффинный, а также неспецифический транспортер меди, который осуществляет перенос и других двухвалентных ионов (железа, цинка, марганца, кобальта, кадмия и свинца) и составляет 80-90% транспорта всех металлов из кишечника в кровь [380, 412]. Из этого следует, что при избыточном поступлении конкурирующих элементов, угнетается всасывание меди и наоборот.

Кобальт (Co) также относится к группе эссенциальных микроэлементов, является важным фактором в процессах кроветворения. В результате его стимулирующего действия

увеличивается скорость образования эритроцитов, полихроматофильного созревания базофильных нормобластов и выход зрелых эритроцитов в циркулирующую кровь. Такие изменения сопровождаются повышением количества глобина и гематина. Кобальт играет роль катализатора, способствующего более быстрому переходу депонированного железа в состав гемоглобина новых эритроцитов. Под влиянием кобальта повышается всасывание железа за счет усиления ионизации и резорбции элемента. Кобальт способствует включению атома железа в молекулу гемоглобина, ускоряя синтез гемоглобина, стимулирует выработку эритропоэтинов. Кроме повышения количества ретикулоцитов и эритроцитов в периферической крови кобальт вызывает гиперплазию костного мозга, активирует его функции, желтый костный мозг заменяется красным и появляются экстрамедулярные очаги кроветворения. Кобальт, являясь мощным стимулятором эритропоэза, эффективно проявляет свое гемопоэтическое влияние при нормальном взаимодействии и достаточных запасах еще двух биоэлементов – железа и меди.

Биологическая роль кобальта расширилась в связи с открытием витамина В₁₂. Кобальт может выполнять функции как малодиссоциирующий активатор (костные и кишечные фосфатазы, карбоксилаза, аргиназа, каталаза и др.) или ингибитор (сукциндегидрогеназа, цитохромоксидаза) ферментов и таким образом влиять на обменные процессы (углеводный, белковый, липидный). В составе S-аденозилметионин-В₁₂-метилтрансферазы кобальт участвует в процессе метилирования ДНК и липидов, обладает способностью восстанавливать -S-S группы, участвующие в блокировании и утилизации токсических элементов, с другой стороны Со²⁺ подобно ионам Fe²⁺ способен индуцировать ПОЛ. Через синтез противовоспалительного цитокина ФНО-α или торможение продукции интегринов и клеточной адгезии кобальт способен запускать апоптоз и некроз клеток-мишеней [124, 339].

В сочетании с марганцем кобальт положительно влияет на содержание тиамин, повышают обмен аскорбиновой кислоты, усиливают синтез никотиновой кислоты, пиридоксина, возможно рибофлавина.

Кобальт влияет на функцию щитовидной железы. Он тормозит ряд важнейших энзиматических реакций синтеза тироксина, например, фермент тирозинйодиназу, активирующую йодирование тирозина с образованием монойодтирозина. Элемент оказывает выраженное угнетающее действие на цитохромоксидазу, под влиянием которой осуществляется окисление йодидов в йод. С помощью проведенных экспериментальных и клинических исследований было показано, что в работе щитовидной железы принимает участие не только йод, но и такие элементы как кобальт и медь, от соотношения которых зависит образование гормонов и развитие патологических процессов [116, 123, 124, 151, 161, 179, 223, 226].

Марганец (Mn) – эссенциальный элемент и кофактор более 30 ферментов. Участие марганца в эритропоэзе и гемоглобинообразовании подтверждено экспериментальными и клиническими наблюдениями. При этом решающее значение имеет содержание биоэлемента. Использование малых доз при анемических состояниях вызывает увеличение полихроматофильных нормобластов, количества эритроцитов, массы циркулирующей крови, в меньшей степени – гемоглобина. При использовании больших дозах марганца наблюдаются противоположные результаты, при длительном его влиянии – истощение кроветворных органов и снижение показателей красной крови [161]. Опыты с радиоактивным изотопом марганца показали, что он входит в состав эритроцитов и, по всей вероятности, участвует в синтезе порфиринов [116].

Положительный эффект марганца отмечен при совместном действии с железом и проявляется в сочетании с другими влияющими на кроветворение микроэлементами – кобальтом и медью. Существует определенное соотношение между обменом

марганца и меди, необходимое для гемопоеза, обменных процессов, в том числе витаминного статуса. Марганец в оптимальных дозах влияет на усвоение меди в организме, в больших дозах может образовать комплексы с медью и делать ее недоступной [161].

Влияние марганца на процессы кроветворения вероятнее всего неспецифичны и связаны с его высокой окислительной активностью. Определена связь марганца с витаминами, прямо или косвенно влияющими на процессы эритропоеза. Он оказывает активирующее действие на карбоксилазу, в состав которой входит витамин В₁, является необходимым катализатором при усвоении витамина В₁, выступает в роли катализатора процессов синтеза аскорбиновой кислоты, способствуя таким образом ее образованию. Имеются данные о том, что марганец входит в состав рибофлавина. Элемент является составной частью Mn-зависимой АТФазы, гуанилатциклазы, ряда карбоксикиназ, трансфераз и др. [377, 394]. К истинным металлоферментам, прочно связанным комплексам, относятся аргиназа, пируваткарбоксилаза и супероксиддисмутаза (СОД). Являясь кофактором Mn-зависимой и Fe/Mn-зависимой СОД, обеспечивает инактивацию супероксид-аниона. Экспрессия данного фермента индуцируется под влиянием целого ряда экотоксинов, ксенобиотиков. Роль Mn-СОД заключается в устранении гидроксильного радикала, способного вызвать перекисное окисление липидов, повреждение клеточных мембран и тканей, в первую очередь тех, которые содержат повышенное количество липидов [377, 394].

Подобные некоторым дивалентным катионам (Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Cd^{2+}) химические свойства марганца (Mn^{2+}) приводят к конкуренции за транспортные системы. При дефиците данных микроэлементов марганец может заменять их в активных центрах ферментов или наоборот. При нарушении обмена марганца и соответствующих энзимов может нарушаться синтез протеингликанов, формирование и нормальное

функционирование костного мозга. Данный микроэлемент стимулирует процессы тканевого роста, регенерации, улучшает усвоение витаминов А, С и группы В, участвующие в кроветворении, активизирует гемопоэз, повышает эффекты меди, кобальта, цинка [36, 338, 348].

Избыток марганца может сопровождаться ЖДА при нормальном поступлении железа с пищей, развитие которой, по всей вероятности, связано с конкуренцией марганца и железа за системы транспорта из кишечника в кровеносное русло. Марганец угнетает всасывание железа, следовательно, в повышенных дозах может привести к снижению синтеза гемоглобина [151, 329].

Марганец является кофактором формирования межклеточных контактов с участием интегринов [346]. Основными мишенями токсического действия при избытке элемента являются ЦНС и бронхолегочная система. Посредством трансферриннезависимого механизма марганец легко проникает в мозг новорожденного [381]. Марганец играет важную роль в процессах апоптоза через индукцию повреждений в ДНК, модуляции активности Mn-зависимых эндонуклеаз при выключении Mn^{2+} -опосредованных протективных механизмов и регуляции Mn-SOD, которая является потенциальным ингибитором апоптоза [96].

Литий (Li) – элемент первой группы. Молекулярные механизмы лития в функционировании клеток чрезвычайно разнообразны и недостаточно изучены. Он близок по биологическим свойствам к натрию. Может конкурировать с ионами натрия за транспорт через натриевые каналы в процессах возбуждения или имитировать их действие, таким образом влиять на натрийзависимые процессы, прежде всего, участвовать в поддержании нормального мембранного потенциала покоя клеток, в формировании потенциала возбуждения [179, 374]. Ингибируя ряд ферментов, литий повышает уровень свободных внутриклеточных ионов кальция при активации рецепторов ионных каналов, что в свою очередь инициирует вторичные реакции клеточного ответа,

уменьшает активность фосфорилирующей АТФазы [299, 312]. Через подавление гликоген-синтетазы-киназы-3 β , протеинкиназы С литий тормозит апоптоз стволовых клеток мозга [355, 390]. В связи с этим микроэлементу отводят важную роль в обменных процессах ЦНС.

Имеются данные о влиянии лития на нейро-эндокринные взаимоотношения, жировой и углеводный обмен. Предполагается, что литий влияет на механизмы поддержания гомеостаза натрия, калия, магния и кальция. Ионы лития конкурируют с магнием за связывание с металлолигандными доменами [124]. Литий имеет сродство к кислороду, водороду и азоту, с которыми он активно взаимодействует. Ионы лития легко проникают через биологические мембраны [223].

Биологическое действие лития может проявляться физиологическими (при содержании его в плазме крови 0,14-1,4 мкмоль/л), фармакодинамическими (при 1 ммоль/л) и токсическими признаками (до 2 ммоль/л и более). Одни органы и ткани реагируют на содержание микроэлемента в рационе увеличением концентрации, например почки. Другие не реагируют на его содержание (мозг, железы внутренней секреции), предполагается, что через них литий и осуществляет свою физиологическую функцию. Кроме мозга и почек, литий аккумулируется в гемопозитических тканях и тимусе, что свидетельствует о его участии в работе органов кроветворения. [124, 151].

Литий тормозит синтез непредельных жирных кислот, простогландинов, оказывает противовоспалительное действие, снижает активность процессов перекисного окисления мембран, способствует повышению уровня холестерина в крови. Под влиянием данного микроэлемента в клетках происходит перестройка процессов распада глюкозы и переход на изменение жирового обмена, замедление катаболизма белковых молекул. Ионы лития оказывают противогипоксическое действие на мышечную ткань [179].

Одним из органов-мишеней лития может быть скелет и щитовидная железа. Литий специфически накапливается в тиреоцитах, вызывает увеличение щитовидной железы, резко понижается включение йода в процессы гормонообразования, результатом этого является снижение уровня тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови. Угнетение функции щитовидной железы происходит также за счет блокирования литием высвобождения ТТГ- рилизинг фактора, ТТГ и тироксина. [151, 223]

В последние годы появились данные о том, что соотношение ионов Na^+/Li^+ на эритроцитарных мембранах может служить маркером развития патологии (например, диабетической нефропатии). Превышение критической величины опережает развитие клинической симптоматики на 3-4 месяца [316].

До настоящего времени мало изучены эффекты лития при беременности, кормлении грудью, у детей раннего возраста. Отдельные клинические данные свидетельствуют о том, что дефицит лития в рационе беременной женщины приводит к выкидышам и аномалиям развития у плода. Стабильная концентрация элемента в грудном молоке очень важна для становления нервной системы новорожденного. При повышенных концентрациях литий может вызывать тератогенные эффекты [124, 147].

Прямого действия лития на гемопоэз в литературе не обнаружено. Однако опосредованное влияние на кроветворение за счет участия лития в основных биологических процессах (окислительно-восстановительных реакциях, образовании гормонов, свободно-радикальном окислении и др.) бесспорно.

Свинец (Pb) – относится к тяжелым металлам, характеризуется как приоритетный загрязнитель окружающей среды, связанный с высоким индустриальным развитием и широкой сетью автомобильного транспорта. До 56% взрослого населения европейских стран имеют регулярный контакт со свинцовыми соединениями, у 10% детей его концентрация в крови превышает

предельно допустимое значение [352]. Более чем у 30% жителей Российской Федерации выявляется повышенный уровень данного микроэлемента [225, 226].

Различают 2 основные формы свинца в организме: мобильную, способную к диффузии, и фиксированную, не способную к диффузии. Более 90% микроэлемента, присутствующего в крови, связано с эритроцитами и отчасти представляет собой транспортную форму этого металла. Свинец находится преимущественно в содержимом эритроцитов и в меньшей мере в их строме. Главным эритроцитарным белком, связывающим свинец, является гемоглобин. В плазме он образует комплекс преимущественно с трансферрином в тех же участках, которые связывают железо. Данный микроэлемент обнаружен во всех субклеточных фракциях. Большая часть поступившего свинца обнаруживается в ядре, преимущественно на мембране, и в цитозоле, связанная с высокомолекулярными белками. В эндоплазматической сети свинец входит в состав компонентов мембран и рибосом. Высокие концентрации металла вызывают функциональные и морфологические изменения органелл, угнетают дыхание и фосфорилирование, процессы активного транспорта.

На обмен свинца оказывает влияние множество факторов, в том числе элементы, близкие к нему по физико-химическим свойствам (кальций, железо, в меньшей степени цинк, медь, магний и кадмий).

Основное токсическое действие свинца во многом обусловлено его способностью образовывать связи с большим количеством анионов-лигандов, к которым относятся сульфгидрильные группы, производные цистеина, имидазольные и карбоксильные группы, фосфаты. Клинически это проявляется в трех направлениях. Страдают органы кроветворения (анемические состояния), нервная (энцефало-, нейропатии) и мочевыделительная (нефропатии) системы. Наиболее восприимчива к свинцу гематопоетическая система, особенно у детей [151, 223, 360, 383]. Вмешиваясь в

порфириновый обмен, свинец оказывает отрицательное воздействие на синтез гема и глобина, что приводит к нарушению тканевого дыхания и развитию анемии [399].

Возникновение анемии обусловлено несколькими причинами: сокращением продолжительности жизни эритроцитов, подавлением синтеза глобина (особенно α -цепи) и гема. Наиболее чувствительна к свинцу порфобилиногенсинтаза, при уменьшении которой снижается синтез порфобилиногена и протопорфирина. Следующим ферментом, реагирующим на действие свинца, считается δ -аминолевулинат-синтаза, лимитирующая скорость биосинтеза гема по принципу отрицательной обратной связи конечным продуктом, которой является сам гем. Угнетающее действие свинец оказывает на активность феррохелатазы, катализирующей включение железа в молекулу протопорфирина. В результате подобных нарушений происходит накопление железа в форме ферритина и железосодержащих мицелл в митохондриях ретикулоцитов костного мозга. Проявляя свойства антагониста кобальта и витамина B_{12} , свинец также ингибирует биосинтез гема [151, 223, 311, 398].

Кроме специфических реакций токсическое влияние свинца наблюдается в угнетении ряда гемсодержащих ферментов, например: цитохрома P-450. Может вызвать стимуляцию образования свободных радикалов с одновременным снижением их инактивации соответствующими системами АОЗ. Накапливаясь в эритроцитарной мембране, свинец индуцирует дефекты мембран эритроцитов, увеличивает их хрупкость и осмотическую резистентность, снижает активность Na^+ , K^+ -АТФазы, вызывает переход калия из эритроцитов в плазму, что в конечном результате приводит к их лизису. Повышенная концентрация данного микроэлемента изменяет трансмембранный перенос кальция, нарушая его физиологические функции [141, 151].

Интересен вопрос о нейротоксическом действии свинца на детский организм. Свинец, поступающий в перинатальном периоде, в основном депонируется в костном матриксе матери, с последующим высвобождением и транспортом в ЦНС плода. Внутриутробная экспозиция свинца, даже не превышающая предельно допустимые значения, более связана с типичными для свинцовой энцефалопатии нарушениями психомоторного развития, снижением интеллекта по IQ, чем постнатальный контакт [352, 356]. Клинически воздействие свинца в период беременности проявляется у новорожденных судорогами, картиной энцефалопатии, периферической нейропатии и чаще подтверждается повышением концентрации свинца в крови матери и ребенка [325]. Уровень свинца может достигать максимума к 2-летнему возрасту, с последующим снижением. Избирательное проникновение свинца в детский мозг связано с несформированностью механизмов гематоэнцефалического барьера и повышенной чувствительностью к апоптозу эндотелиальных клеток [124, 367].

Несмотря на то, что эссенциальность свинца еще не доказана, ряд исследований свидетельствуют о стимулирующем действии низких концентраций микроэлемента на гемопоэз. Установлен физиологический синергизм между железом и свинцом при невысоких его концентрациях.

Селен (Se) – эссенциальный микроэлемент с выраженными антилетальными, промотирующими жизнь клеток и организма в целом свойствами [123]. Все разносторонние эффекты селена: антиапоптотическое, антивирусное, антибактериальное, противоопухолевое, противовоспалительное и антистрессорное действия обусловлены экспрессией многочисленных внутриклеточных селенозависимых ферментов [124, 388]. Существует не менее 30 селенопротеинов, из которых около 10 - необходимы для защиты от кислородного стресса.

Еще в 70-е годы ряд авторов важную роль в процессах фиксации селена с белками плазмы отводили эритроцитам, т.к.

ионы микроэлемента в виде селенита быстро проникают через мембрану красных клеток и концентрируются в них до 50-70% всего селена крови [151]. Следующий этап заключается в выходе селена из эритроцитов, его связывании с альбуминами и глобулинами плазмы. Эритроцитарный «насос» для селенита происходит под влиянием системы глутатион-глутатионпероксидазы с образованием комплекса селена с глутатионом. При последующем восстановлении селен катализирует транспорт электронов к кислороду. После выхода из эритроцитов в составе селеноглутатионового комплекса данный элемент фиксируется в белках плазмы. В последующем ферментативные реакции биосинтеза селенопротеинов были более конкретизированы [326].

Большая часть селена в тканях представлена двумя формами: селеноцистеином и селенометионином, с преобладанием первого. Селеноцистеин является 21-й аминокислотой, кодируемой ДНК. Именно он играет существенную роль в функционировании всех эукариотических организмов, принимая участие в защите клеток от свободнорадикального повреждения, стабилизируя клеточные мембраны. Селен участвует как в первой фазе биохимической адаптации (окисление чужеродных веществ с образованием органических окисей и перекисей), так и во второй (связывание и выведение активных кислородных метаболитов). Данный микроэлемент является основным компонентом фермента пероксидазы глутатиона, который защищает организм от вредных веществ, образующихся при распаде токсинов [123, 223, 328].

Селеноцистеин входит в состав таких белков, как семейство глутатионпероксидазы (4 варианта: клеточные и межклеточные), группа йодтирониндейодидаз (3 фермента), тиоредоксинредуктазы (3 цитозольные и 2 митохондриальные формы), селенопротеины Р и W. Глутатионпероксидаза, являясь практически первой линией защиты клеток от накопления токсических свободных радикалов, катализирует расщепление

гидроперекисей, при этом наибольшей ферментативной активностью обладает клеточная глутатионпероксидаза эритроцитов и печени. Энзим не обладает строгой специфичностью по отношению к перекисям и нуждается в глутатионе в качестве кофактора, который в ходе ферментативной реакции подвергается окислению [151, 179, 317, 351, 362, 364]. В ряде окислительно-восстановительных ферментов, которые активизируются внутри клетки и вне ее, селен функционирует один или вместе с железом и молибденом [212].

Селен участвует в синтезе и метаболизме гормонов щитовидной железы. Основное действие оказывает группа из трех оксиредуктаз, регулирующих активность тироксина путем каталитического дейодирования колец этого гормона. Несмотря на то, что они обладают рядом общих свойств, играют различную роль в активации T_4 и дезактивации T_3 . Распределение ферментов имеет тканевую специфичность: наиболее высокое ее содержание обнаружено в головном мозге, надпочечниках, плаценте. При недостаточности селена выявлено замедление обменных процессов и нарушения в развитии плаценты, у новорожденных детей – снижение мышечной массы и отставание в физическом развитии.

Так как в процессе биосинтеза гормонов тиреоциты продуцируют активные формы кислорода (в первую очередь H_2O_2), для нормальной работы этих клеток важна глутатионпероксидаза. При дефиците селена возможны нарушения функций щитовидной железы, клинически проявляющиеся гипотиреозом. После длительной селендефицитной диеты в железе появляются очаги некроза и фиброза. Серьезную проблему вызывает сочетанный дефицит йода и селена, который может проявиться в виде кретинизма [179, 212, 349].

Определенное участие селена выявлено в процессах кроветворения. В эритроцитах данный микроэлемент является

составной частью глутатионпероксидазы. Катализируя разрушение органических пероксидаз, тормозит развитие радикально-цепных реакций, приводящих к гибели эритроцитов, таким образом, способствует увеличению продолжительности жизни клеток. Инактивация гидропероксидов с помощью глутатиона и связанных с ним ферментов, регулирование перекисного окисления липидов способствует стабилизации мембран эритроцитов. Выявлена стимулирующая роль селена в синтезе гемоглобина на последней стадии [29, 210, 379].

Большое значение селен имеет для иммунитета. При его недостатке снижается активность клеточного и гуморального звеньев, резистентность к бактериальным инфекциям. Констатировано снижение скорости миграции нейтрофилов за счет увеличения экспрессии адгезинов. Обнаружено увеличение продукции ФНО- α и перекиси водорода, что в свою очередь может привести к гибели клеток. Селен оказывает влияние на иммунитет и через лейкоцитарный белок глутатионпероксидазы. Снижение ее активности сопряжено с падением активности нейтрофилов по отношению к чужеродным биологическим агентам и развитием их повреждения с последующим некрозом [179, 343]. Установлено, что антиапоптотический эффект селена может реализовываться и через блокирование активации каспазы-3 и фрагментации ДНК [123].

Селенозависимые белки синтезируются в клетках с участием уникального механизма инкорпорации селеноцистеина в полипептидную цепь [387]. Ряд тяжелых металлов (Hg, Cd, Pb, Ni и др.) могут выступать антагонистами данного процесса вследствие связывания селениольных групп. [17, 303]. Описана роль селена в снижении токсического влияния тяжелых металлов. Детоксикационное действие селена при их большом избытке может быть связано со способностью этого микроэлемента восстанавливать дисульфидные связи в белках в SH-группы, которые затем «улавливают» тяжелые металлы [151].

Внутриутробная интоксикация, например: ртутью, вызывает повреждение селенопротеинов в мозге и щитовидной железе плода, что может сыграть роль в развитии врожденной патологии нервной системы и гипотиреоза [363]. Однако в ходе эволюции появилось такая приобретенная защитная реакция мозга на дефицит селена как достаточно стабильное сохранение селена в составе селенозависимых ферментов [330].

В виде неорганических соединений и селеносодержащих аминокислот селен поступает в организм человека из почвы с продуктами растениеводства и животноводства, что определяет зависимость уровня обеспеченности микроэлементом от геохимических условий проживания [179, 212]. Статус селена в организме динамичен и зависит от многих факторов. Имеет определенное значение возраст, пол, образ жизни, профессия, наличие имеющейся патологии. Дефицит селена относится к эндемическим заболеваниям, распространенным в регионах с низким содержанием данного микроэлемента. К явным и наиболее изученным представителям такой патологии относятся эндемический остеоартрит (болезнь Кашина-Бека) [151] и дилатационная кардиомиопатия (болезнь Кешана) [56].

Молекулярный механизм изменений при дефиците микроэлемента обусловлен поражением клеточных мембран активными кислородными метаболитами на фоне селеновой недостаточности и влечет за собой целый спектр ферментных нарушений. В первую очередь это касается функционирования энзимных систем. Снижается активность не только селенопротеинов, но и белков, в состав которых селен не входит (например, цитохром P450). Нарушается метаболизм аминокислот и кетокислот, фосфорный и углеводно-фосфорный обмен в мышцах, снижается гликолиз. Селен играет определенную роль в процессах транссульфурирования [151, 179].

Микроэлементный состав определялся отдельно в сыворотке и форменных элементах крови методом пламенной спектрометрии. Такой подход обоснован недостаточной и малоинформативной

оценкой содержания микроэлементов только в биологических жидкостях. Форменные элементы крови, представляя тканевой уровень, являются более диагностически значимыми [124]. Атомно-эмиссионный анализ до сих пор занимает ведущее место в ряду самых эффективных и массовых методов химического анализа. Широта областей применения атомно-эмиссионной спектроскопии объясняется ее исключительными аналитическими характеристиками: позволяет одновременно определять большое число элементов (до 70), обладает низкими пределами обнаружения (10^{-1} — 10^{-7} г/л), высокой воспроизводимостью [274]. Подготовку проб проводили мокрым озонением [264]. Полученный раствор анализировался на атомно-эмиссионном спектрофотометре "Hitachi — 9000" (Япония). Результаты получены в мг/л и мг/кг с последующим переводом по системе СИ (мкмоль/л).

Микроэлементный статус крови у беременных женщин Приамурского региона

Несмотря на историческую давность и многообразие подходов к изучению проблем, связанных с анемическими состояниями, отмечается не только отсутствие снижения заболеваемости, но и малоэффективность традиционных схем лечения. Разные авторы показывают [18, 54, 55, 70, 84, 119, 241, 345, 404], что процент анемий у беременных женщин в разных странах мира колеблется от 21 до 80 % по уровню гемоглобина и от 49 до 99 % по уровню сывороточного железа. Такие данные свидетельствуют о различных причинах анемических состояний в разных регионах проживания. В результате интегрального воздействия факторов среды обитания возникают микроэлементные дисбалансные нарушения, влияющие на функционирование системы эритронов.

Дефицит железа — это наиболее «древний» из микроэлементозов, о котором упоминается в литературе, и, следовательно, наиболее изученный. Достаточно подробно описан метаболизм данного химического элемента [151, 223]. Логично и обоснованно лечение железодефицитных состояний препаратами

железа. Несмотря на это, выраженных тенденций к снижению заболеваемости анемией нет.

В связи с этим нами проведены исследования, целью которых было выявление возможных дополнительных причин возникновения железодефицитных состояний у 548 беременных женщин, проживающих в условиях микроэлементного дисбаланса окружающей среды. Примером такого региона может послужить Приамурье со своей биогеохимической характеристикой. Своеобразие комплекса факторов природной среды может быть одной из причин формирования анемических состояний у беременных женщин. Их воздействие приводит к появлению дисбалансных состояний, которые нарушают функционирование системы эритронов и реализуются через изменение компенсаторно-приспособительных реакций.

Несмотря на ведущую роль железа в патогенезе железодефицитных состояний, в литературе описаны нарушения других микроэлементов при данной патологии [2, 38, 179, 211]. Один из выдающихся ученых, посвятивших себя изучению микроэлементов, А.П.Авцын и соавт., (1991 г.), предложивший объединяющее название для всех патологических процессов, вызванных дефицитом, избытком и дисбалансом микроэлементов как микроэлементозы и их классификацию, отнес группу анемий (включая железодефицитную) к полимикроэлементозам биогеохимической природы [151]. В подтверждении такой концепции проведена оценка микроэлементного статуса крови у беременных женщин и представлены следующие результаты. Для микроэлементного статуса крови характерно определенное соотношение отдельных элементов, как в сыворотке крови, так и в форменной части.

Содержание эссенциальных микроэлементов в крови у женщин вне и во время беременности

	Вне бер. (n=31)	Гр. сравн. (n=177)	ЛАС (n=51)	САА (n=102)	ЛДЖ (n=120)	ЖДА (n=98)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Cu s, мкмоль/л	16,43 ± 1,71	23,49 ± 0,62***	25,55 ± 1,037	26,27 ± 0,755**	25,51 ± 0,715*	27,12 ± 0,758***
L Q- U Q	10,62 - 22,26	18,93 - 27,43	21,01 - 27,35	21,3 - 31,97	20,84 - 29,53	22,7 - 32,23
Cu e, мкмоль/л	6,78 ± 0,57	6,67 ± 0,288	6,71 ± 0,534	7,4 ± 0,483	7,13 ± 0,362	6,56 ± 0,287
L Q- U Q	5,41 - 7,34	4,66 - 8,61	5,25 - 9,22	4,82 - 9,78	5,3 - 8,47	5,67 - 7,94
Cu s/Cu e	2,78 ± 0,32	4,24 ± 0,289	4,5 ± 0,599	4,84 ± 0,669	3,95 ± 0,288	3,89 ± 0,202
L Q- U Q	2,25 - 3,38	2,56 - 5,3	2,95 - 5,39	2,44 - 5,46	2,44 - 4,72	3,1 - 4,59
Co s, мкмоль/л	0,27 ± 0,02	0,27 ± 0,013	0,2 ± 0,028*	0,17 ± 0,021***	0,24 ± 0,016	0,13 ± 0,018***
L Q- U Q	0,21 - 0,33	0,2 - 0,33	0,1 - 0,27	0,04 - 0,25	0,17 - 0,31	0,02 - 0,2
Co e, мкмоль/л	0,97 ± 0,05	1,03 ± 0,047	1,03 ± 0,067	1,45 ± 0,128***	1,24 ± 0,203	1,12 ± 0,091
L Q- U Q	0,83 - 0,99	0,8 - 1,2	0,76 - 1,17	0,87 - 1,81	0,73 - 1,4	0,72 - 1,36
Mn s, мкмоль/л	0,26 ± 0,02	0,3 ± 0,018	0,41 ± 0,069*	0,37 ± 0,045	0,4 ± 0,044*	0,43 ± 0,073*
L Q- U Q	0,2 - 0,29	0,2 - 0,34	0,23 - 0,36	0,16 - 0,43	0,2 - 0,39	0,17 - 0,44
Mn e, мкмоль/л	1,14 ± 0,08	1,12 ± 0,05	1,22 ± 0,144	1,57 ± 0,142***	1,11 ± 0,058	1,7 ± 0,139***
L Q- U Q	0,93 - 1,36	0,82 - 1,36	0,88 - 1,38	0,97 - 1,8	0,88 - 1,24	1,12 - 2,07
Se s, мкмоль/л	0,99 ± 0,12	0,92 ± 0,078	0,81 ± 0,095	1,02 ± 0,099	1,0 ± 0,074	1,01 ± 0,1
L Q- U Q	0,68 - 1,15	0,64 - 1,15	0,65 - 0,97	0,54 - 1,21	0,7 - 1,21	0,63 - 1,23
Se e, мкмоль/л		1,66 ± 0,22	0,79 ± 0,362	0,55 ± 0,081***	1,25 ± 0,26	0,51 ± 0,066***
L Q- U Q		0,73 - 2,91	0,28 - 1,37	0,35 - 0,52	0,33 - 2,03	0,33 - 0,51
Se s/Se e		0,91 ± 0,286	1,85 ± 0,926	2,33 ± 0,499	1,51 ± 0,48	2,55 ± 0,424*
L Q- U Q		0,28 - 1,86	0 - 2,85	1,35 - 2,5	0,72 - 2,3	1,31 - 3,39
Zn s, мкмоль/л		36,32 ± 0,525	36,29 ± 0,76	37,43 ± 0,819	36,06 ± 0,429	37,28 ± 0,54
L Q- U Q		35,27 - 37,38	34,08 - 37,45	34,52 - 38,88	34,45 - 37,66	35,64 - 38,53

Примечание. s – содержание элемента в сыворотке крови, e – содержание элемента в форменных элементах крови; достоверность различий с группой сравнения: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; LQ – HQ – нижний (25%) и верхний квартиль (75%).

Таблица 3.1.1 (продолжение)

Содержание эссенциальных (Li) и токсичных (Pb) микроэлементов в крови
у женщин вне и во время беременности

	Вне бер. (n=31)	Гр. сравн. (n=177)	ЛАС (n=51)	САА (n=102)	ЛДЖ (n=120)	ЖДА (n=98)
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Li s, мкмоль/л	0,17 ± 0,06	0,22 ± 0,038	0,73 ± 0,222***	0,47 ± 0,099**	0,25 ± 0,047	0,16 ± 0,035
L Q- U Q	0 – 0,35	0 – 0,28	0 – 0,78	0 – 0,52	0 – 0,28	0 – 0,22
Li e, мкмоль/л	1,61 ± 0,06	1,45 ± 0,04	1,34 ± 0,078	1,82 ± 0,18**	1,78 ± 0,238	1,52 ± 0,068
L Q- U Q	1,44 – 1,68	1,24 – 1,59	1,07 – 1,59	1,29 – 1,98	1,29 – 1,73	1,22 – 1,74
Pb s, мкмоль/л	0,003 ± 0,002	0,03 ± 0,013	0,02 ± 0,008	0,03 ± 0,006	0,03 ± 0,011	0,02 ± 0,005
L Q- U Q	0 – 0	0 – 0,01	0 – 0,01	0 – 0,02	0 – 0,03	0 – 0,02
Pb e, мкмоль/л	1,81 ± 0,13	1,7 ± 0,057	1,57 ± 0,132	1,69 ± 0,086	1,7 ± 0,079	1,62 ± 0,095
L Q- U Q	1,53 – 2,11	1,32 – 2,06	1,25 – 1,99	1,25 – 2,17	1,33 – 1,9	1,17 – 1,97

Примечание. s – содержание элемента в сыворотке крови,

e – содержание элемента в форменных элементах крови;

достоверность различий с группой сравнения: ** - p<0,01; *** - p<0,001;

LQ – HQ – нижний (25%) и верхний квартиль (75%).

Содержание Cu в сыворотке крови (табл. 3.1.1, Рис. 3.1.1) у женщин вне беременности находилось в пределах нормы $16,43 \pm 1,71$ мкмоль/л (при норме 11-24 мкмоль/л), в форменных элементах с учетом статистических колебаний (норма 14-24 мкмоль/л) в 2-3 раза ниже $6,78 \pm 0,57$ мкмоль/л.

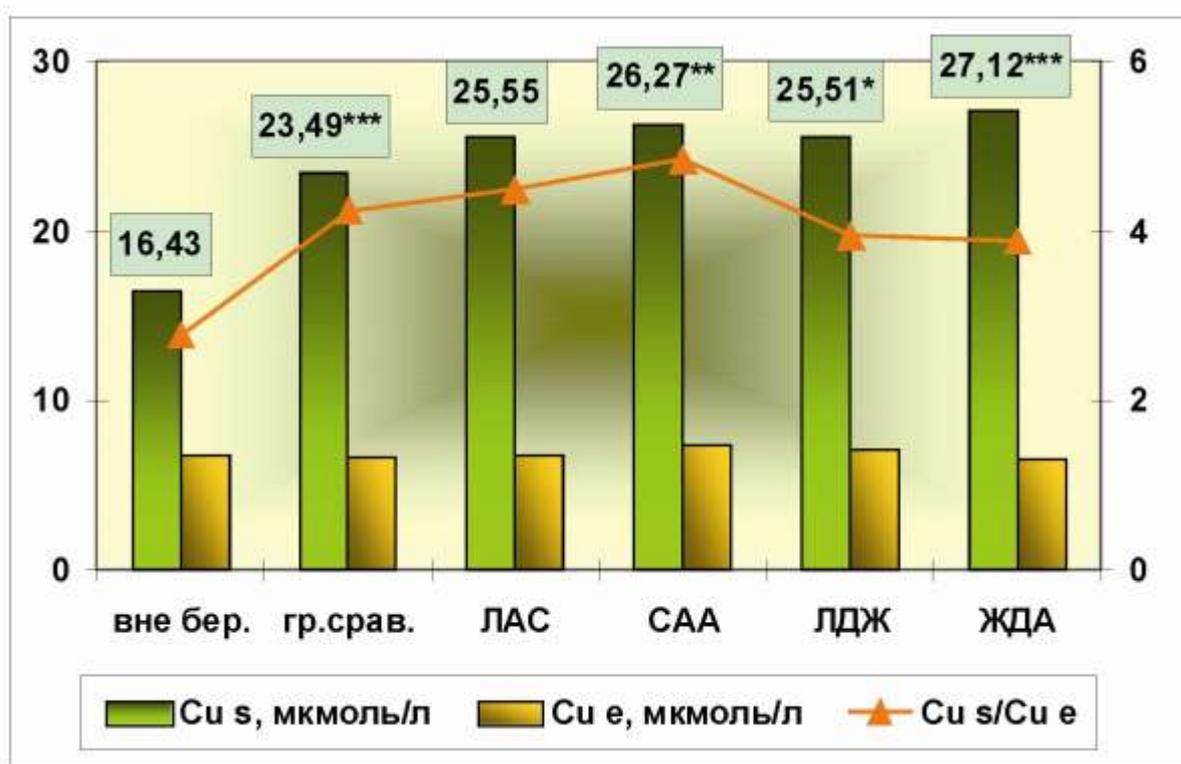


Рис. 3.1.1 Содержание меди в крови у женщин вне и во время беременности.

Соотношение Cu в сыворотке к содержанию в форменных элементах крови составило $2,78 \pm 0,32$. У беременных женщин группы сравнения содержание Cu в сыворотке находилось на верхней границе $23,49 \pm 0,62$ мкмоль/л нормы, но в сравнении с показателями женщин вне беременности результаты были достоверно выше ($p < 0,001$).

При анемических состояниях Cu сыворотки достоверно выше $26,27 \pm 0,755$ мкмоль/л при САА ($p < 0,01$), $25,51 \pm 0,715$ мкмоль/л при ЛДЖ ($p < 0,05$) и более выражено при ЖДА $27,12 \pm 0,758$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Квартельный размах показателей сыворотки крови у всех

беременных значительно смещен в сторону увеличения, по сравнению с группой вне беременности.

Практически у всех беременных женщин, включая группу сравнения и все формы анемических состояний, отмечалось снижение Cu в форменных элементах от $6,56 \pm 0,287$ мкмоль/л при ЖДА до $7,4 \pm 0,483$ мкмоль/л при САА, а также отсутствие изменений в квартальной оценке по группам. Соотношение Cu в сыворотке к содержанию в форменных элементах у всех беременных женщин увеличилось в 1,4-1,7 раз по сравнению с группой вне беременности, что подтверждает компенсаторное увеличение элемента в сыворотке крови при беременности и низко сохраняющемся содержании в форменных элементах.

Полученные данные согласуются с результатами других авторов и являются компенсаторной реакцией организма, во-первых, на реализацию повышенных потребностей, связанных с гестацией, во-вторых, выхода элемента из депо тканей, связанным с низким содержанием в форменных элементах крови.

Участие меди в патогенезе анемических состояний не вызывает сомнений. Проведенный корреляционный анализ подтвердил такую взаимосвязь при различных формах изучаемой патологии. Наличие достоверных ($p < 0,05$), но слабых связей у беременных в группе сравнения между содержанием Cu в сыворотке и некоторыми показателями красной крови: Hb ($r = -0,19$), количеством эритроцитов ($r = -0,24$), Ht ($r = -0,33$), MCV ($r = -0,17$), $MCHC$ ($r = +0,28$), содержанием Cu в форменных элементах и $OЖСС$ ($r = -0,2$), свидетельствуют о наличии нестабильности в функциональном состоянии эритрона при беременности. Увеличение коэффициентов корреляции между содержанием Cu в сыворотке крови и Hb ($r = -0,32$), количеством эритроцитов ($r = -0,33$), появлением взаимосвязи средней силы с ретикулоцитами ($r = +0,65$), $OЖСС$ ($r = +0,39$), содержанием Cu в форменных элементах и количеством эритроцитов ($r = -0,56$), $ЦП$ ($r = +0,59$), MCV ($r = +0,66$), MCH ($r = +0,66$), $MCHC$ ($r = -0,48$), а также соотношением содержания Cu в сыворотке и в форменных элементах и Ht ($r = -$

0,49), MCV ($r=-0,50$) при ЛАС говорит о серьезном дисбалансе в работе периферического звена эритрона, связанного с участием обмена Cu. При более выраженных проявлениях анемических состояниях сидероахрестического характера, а именно при САА, наблюдалось меньше и более слабых корреляционных взаимосвязей между содержанием Cu и гемограммой (в сыворотке и Ht - $r=-0,35$, MCV - $r=-0,33$, MCHC - $r=+0,31$), появление новых коэффициентов корреляции между содержанием Cu в сыворотке и ОЖСС ($r=+0,34$), концентрацией альбуминов ($r=-0,45$), общих глобулинов ($r=+0,45$) крови, холестерина ($r=+0,34$), ВЛ-протеидов ($r=+0,37$), соотношением содержания Cu в сыворотке и в форменных элементах и ОЖСС ($r=+0,50$), ЛЖСС ($r=+0,83$), КНТ ($r=-0,38$), что является компенсаторным проявлением сниженных способностей клеточной составляющей эритрона и активацией биохимических свойств крови. По данным корреляционного анализа при железодефицитных состояниях участие Cu менее выражено. При ЛДЖ выявлена достоверная слабая взаимосвязь между содержанием Cu в сыворотке и Hb ($r=-0,29$), тимоловой пробой ($r=+0,25$), при ЖДА между содержанием Cu в сыворотке и ОЖСС ($r=+0,22$), КНТ ($r=-0,24$), α -1 глобулинов ($r=-0,26$), содержанием Cu в форменных элементах и средней толщиной эритроцита ($r=+0,66$), ВЛ-протеидами ($r=+0,4$), АЛТ ($r=+0,51$), соотношением содержания Cu в сыворотке и в форменных элементах и ВЛ-протеидами ($r=-0,45$), АЛТ ($r=-0,44$).

Определение Со мотивировалось его участием в гемопозе. Содержание элемента в сыворотке крови в группе сравнения не отличалось от такового у женщин вне беременности (табл. 3.1.1, Рис. 3.1.2). Достоверное снижение выявилось при ЛАС $0,2\pm 0,028$ мкмоль/л ($p<0,05$), более выраженное при явных анемиях независимо от характера ферродинамики: САА - $0,17\pm 0,021$ мкмоль/л ($p<0,001$); ЖДА - $0,13\pm 0,018$ мкмоль/л ($p<0,001$). Показатели квартилей в этих группах также значительно ниже при САА - 0,04-0,25 мкмоль/л, ЖДА - 0,02-0,2 мкмоль/л, против 0,2-0,33 мкмоль/л в группах сравнения вне и во время беременности.

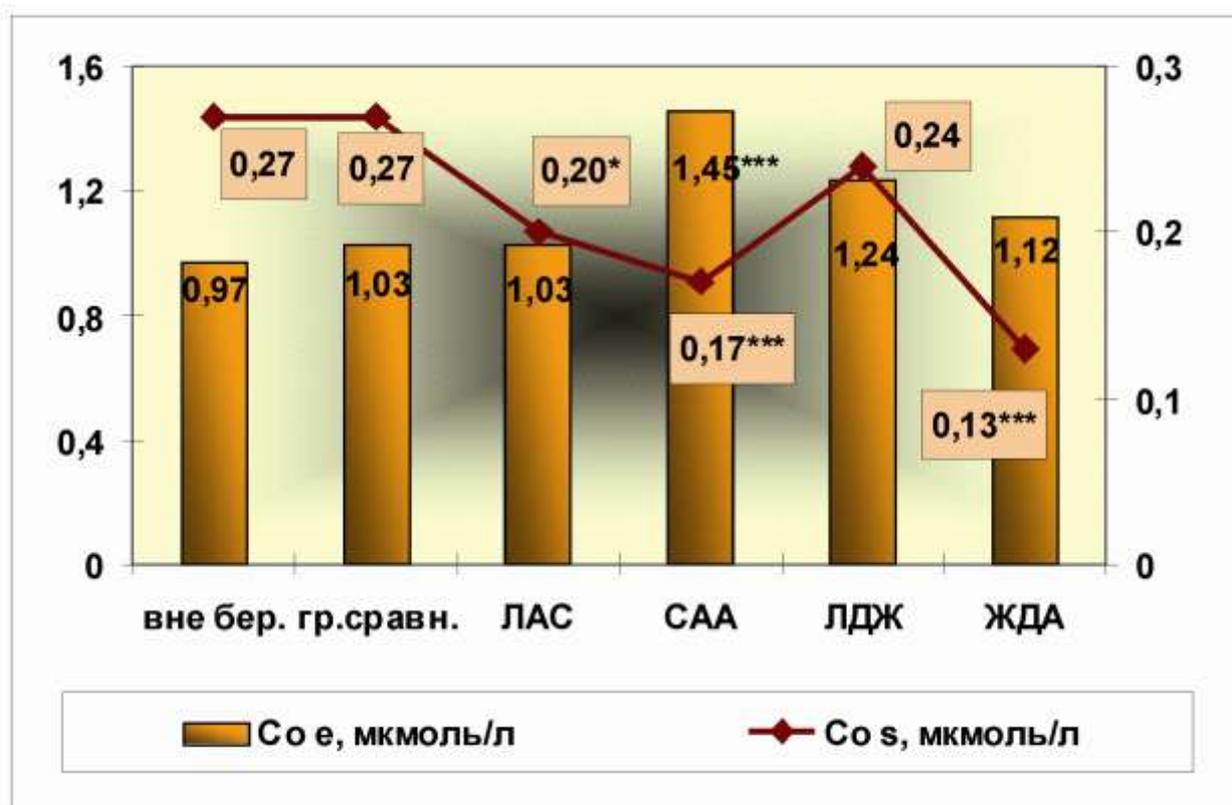


Рис. 3.1.2 Содержание кобальта в крови у женщин вне и во время беременности.

В форменных элементах крови отмечена тенденция к повышению Co начиная с группы сравнения у беременных и при ЛАС - $1,03 \pm 0,05$ мкмоль/л, ЛДЖ до $1,24 \pm 0,20$ мкмоль/л ($p > 0,05$), при ЖДА до $1,12 \pm 0,09$ ($p > 0,05$), достоверное повышение при САА - $1,45 \pm 0,13$ мкмоль/л ($p < 0,001$), подтвержденное показателями квартальной оценки 0,87-1,81 мкмоль/л. Представленные данные указывают на изменение соотношения между содержанием Co в сыворотке и форменных элементах непосредственно при анемиях, а именно снижение в жидкой части крови и повышении в клеточной составной, особенно при САА.

При корреляционном анализе достоверные связи выявлены у беременных в группе сравнения между Co е и Hb – средняя обратная ($r = -0,3$), Co е и фракцией глобулинов β – сильная обратная ($r = -0,96$). В группе женщин с диагнозом ЛАС взаимоотношения носили прямой характер и проявлялись между

Со s и Hb ($r=+0,43$), Со s и содержанием общего белка ($r=+0,42$), Со s и фракцией глобулинов α_1 ($r=+0,72$). При САА корреляционная связь была обнаружена только с двумя показателями: тимоловой пробой и Со s ($r=-0,32$), холестерином и Со s ($r=-0,37$), холестерином и Со е ($r=+0,46$). При железодефицитных анемических состояниях скрытого характера (ЛДЖ) отмечалась корреляция между Со s и содержанием сывороточного ферритина ($r=+0,3$), стадией дефицита Fe ($r=-0,31$), количеством холестерина ($r=-0,4$), ВЛ-протеидов ($r=-0,3$), а также между Со е и Ht ($r=-0,32$). У беременных женщин с ЖДА коэффициенты достоверной корреляции выявлены между Со s и Hb ($r=+0,32$), стадией дефицита Fe ($r=-0,33$), холестерином ($r=-0,42$), сильная обратная связь определена между Со е и ретикулоцитами ($r=-0,86$).

Необходимость определения Mn в крови обусловлена несколькими причинами. Во-первых, элемент стимулирует процессы гемопоеза, во-вторых, является активатором или составляющей частью центров ряда ферментов, в том числе и ферментов, участвующих в каталитическом цикле СРО, в-третьих, регион проживания обследуемых женщин, характеризуется высоким содержанием Mn в окружающей среде: в воде, почве, растениях. В связи с этим следует ожидать повышенное содержание данного элемента и в крови, что подтвердилось полученными результатами.

У обследованных беременных (табл. 3.1.1, Рис. 3.1.3) без каких-либо изменений со стороны красной крови и ферродинамики отмечалось некоторое повышение Mn в сыворотке $0,3\pm 0,018$ мкмоль/л в сравнении с показателями группы женщин вне беременности $0,26\pm 0,02$ мкмоль/л ($p>0,05$).

При анемических состояниях констатировалось достоверное увеличение содержания микроэлемента в сыворотке крови: при ЛАС до $0,41\pm 0,069$ мкмоль/л ($p<0,05$), при ЛДЖ до $0,4\pm 0,044$ мкмоль/л ($p<0,05$), при ЖДА до $0,43\pm 0,073$ мкмоль/л ($p<0,05$), при САА до $0,37\pm 0,045$ мкмоль/л ($p>0,05$).

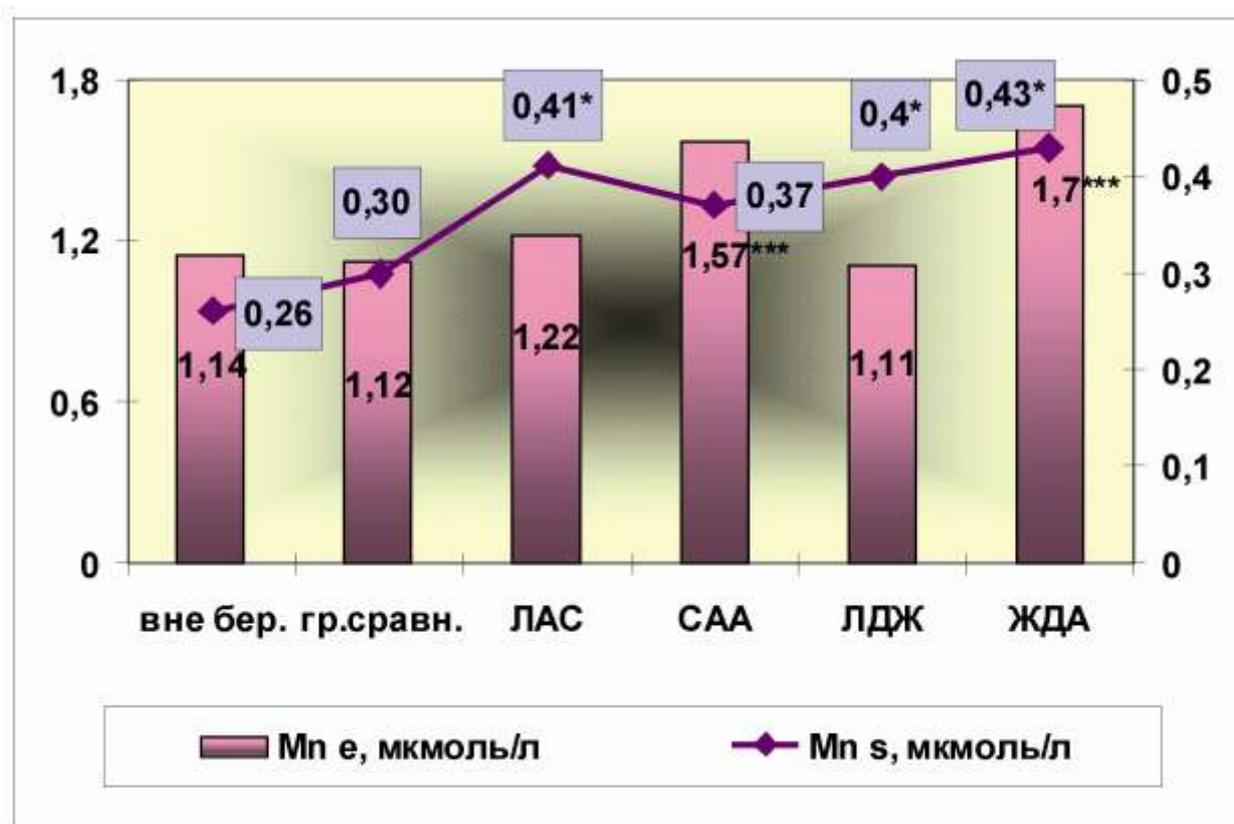


Рис. 3.1.3 Содержание марганца в крови у женщин вне и во время беременности.

Верхняя граница показателей квартальной оценки данных подтвердила тенденцию повышения содержания Mn в сыворотке крови, особенно при железодефицитных состояниях. В форменной части крови при ЛДЖ содержание Mn оставалось на уровне группы сравнения – $1,11 \pm 0,06$ мкмоль/л, а при ЖДА – резко возросло до $1,67 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,001$). ЛАС у беременных сопровождалось тенденцией к повышению Mn в форменных элементах до $1,22 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p > 0,05$), САА – достоверным повышением - $1,57 \pm 0,14$ мкмоль/л ($p < 0,001$). Квартальная оценка данных показала более высокие результаты при САА и ЖДА.

Корреляционный анализ между показателями гемограммы, ферродинамики, биохимии крови и Mn представлен их вариабельностью в зависимости от форм анемических изменений. Наличие большего числа статистически достоверных связей в группе сравнения свидетельствовал о функциональном напряжении эритрона в период гестации. Слабая, но достоверная отрицательная

связь Mn в сыворотке крови отмечалась с содержанием Hb ($r=-0,23$), эритроцитов – ($r=-0,18$), с Ht ($r=-0,3$), MCV ($r=-0,23$), MCHC ($r=+0,3$), ОЖСС ($r=0,21$), тимоловой пробой ($r=+0,27$). Более сильная связь характеризовала Mn в сыворотке и уровень альбуминов ($r=-0,48$), глобулинов ($r=+0,48$), остаточного азота ($r=+0,88$). ЛЖСС коррелировала с содержанием Mn в форменных элементах ($r=-0,29$) и соотношением Mn между его количеством в сыворотке и форменных элементах. При ЛАС взаимосвязи проявлялись значительно меньшим количеством: Mn в сыворотке крови и мочевиной ($r=-0,45$), в форменных элементах и тимоловой пробой ($r=+0,55$). при САА содержанием Mn в сыворотке и MCHC ($r=+0,3$), ОЖСС ($r=+0,31$), в форменных элементах и общим белком ($r=-0,36$).

В группе беременных с ЛДЖ кроме корреляции Mn в сыворотке и сывороточного Fe ($r=-0,4$), а также мочевины ($r=-0,26$), сахара ($r=-0,23$), наблюдались взаимоотношения между Mn в форменных элементах и Hb ($r=-0,4$), эритроцитами ($r=-0,46$), MCV ($r=+0,31$), MCH ($r=+0,29$), сильная связь отмечалась между Mn в форменных элементах и белковыми фракциями: общими ($r=-0,91$), α_1 глобулинами ($r=+0,93$). Истинная железодефицитная анемия сопровождалась минимальными корреляционными связями: соотношение Mn в сыворотке и форменных элементах с Hb ($r=-0,38$), общим белком ($r=+0,42$).

Беременные женщины представляют группу риска в отношении дефицита и дисбаланса ряда эссенциальных микроэлементов. Таким жизненно необходимыми химическим элементом является селен (Se). В ходе проведенных исследований было установлено (табл. 3.1.1, Рис. 3.1.4), что во время беременности средние показатели содержания Se в сыворотке крови в 5-ти изучаемых группах достоверно не отличались (0,81-1,01 мкмоль/л) и соответствовали показателям нижней границы нормы по данным литературы или незначительно сниженными, что подтвердилось и кварталным анализом.

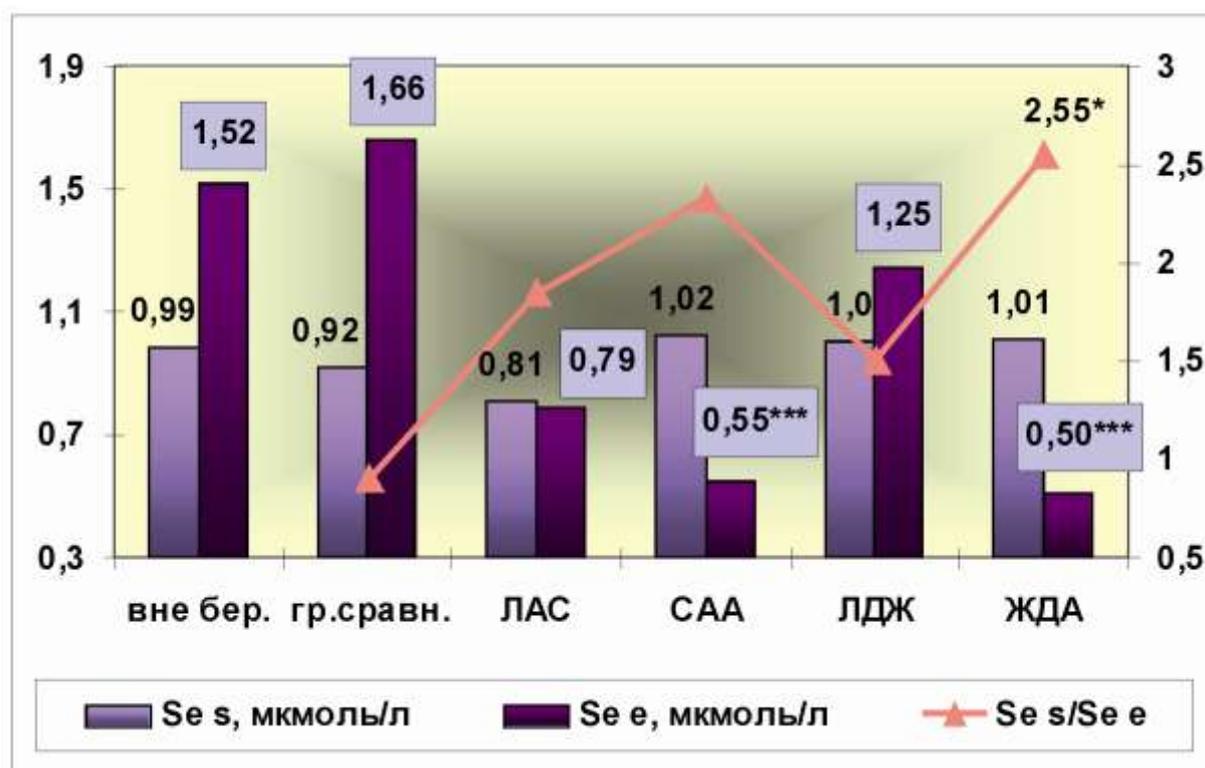


Рис. 3.1.4 Содержание селена в крови у женщин вне и во время беременности.

Более значимым, на наш взгляд, является определение микроэлементов в форменных элементах крови. Данные исследования выявили снижение уровня Se относительно группы сравнения ($1,66 \pm 0,22$ мкмоль/л) при ЛАС до $0,79 \pm 0,362$ мкмоль/л, при ЛДЖ до $1,25 \pm 0,26$ мкмоль/л и достоверно низкое содержание при САА – $0,55 \pm 0,081$ мкмоль/л ($p < 0,001$) и ЖДА – $0,51 \pm 0,066$ мкмоль/л ($p < 0,001$). При квартальной оценке данных показателей (50% из выборки) разброс значений соответствовал при САА – 0,35-0,52 мкмоль/л, при ЖДА – 0,33-0,51 мкмоль/л, в сравнении с 1-й группой – 0,73-2,91 мкмоль/л. Соотношение между содержанием Se в сыворотке крови и форменных элементах выше при всех анемических состояниях, более выражено при ЖДА ($p < 0,05$), что доказывает снижению элемента непосредственно в клетках крови. Более четкое представление по обеспеченности Se беременных женщин дал анализ процентного соотношения в каждой группе (табл. 3.1.2, Рис. 3.1.5).

Таблица 3.1.2

Структура селенодефицитных состояний по уровню элемента в крови у беременных женщин Приамурья (%)

	Сыворотка		Форменные элементы	
	норма $\geq 1,0$ мкмоль/л	Дефицит $< 1,0$ мкмоль/л	норма $\geq 1,0$ мкмоль/л	Дефицит $< 1,0$ мкмоль/л
Гр. сравнения (n=41)	34,1	65,9	66,7	33,3
ЛАС (n=16)	25,0	75,0	33,3	66,7
САА (n=37)	48,6	51,4	9,7	90,3
ЛДЖ (n=24)	50,0	50,0	50,0	50,0
ЖДА (n=44)	40,9	59,1	9,4	90,6

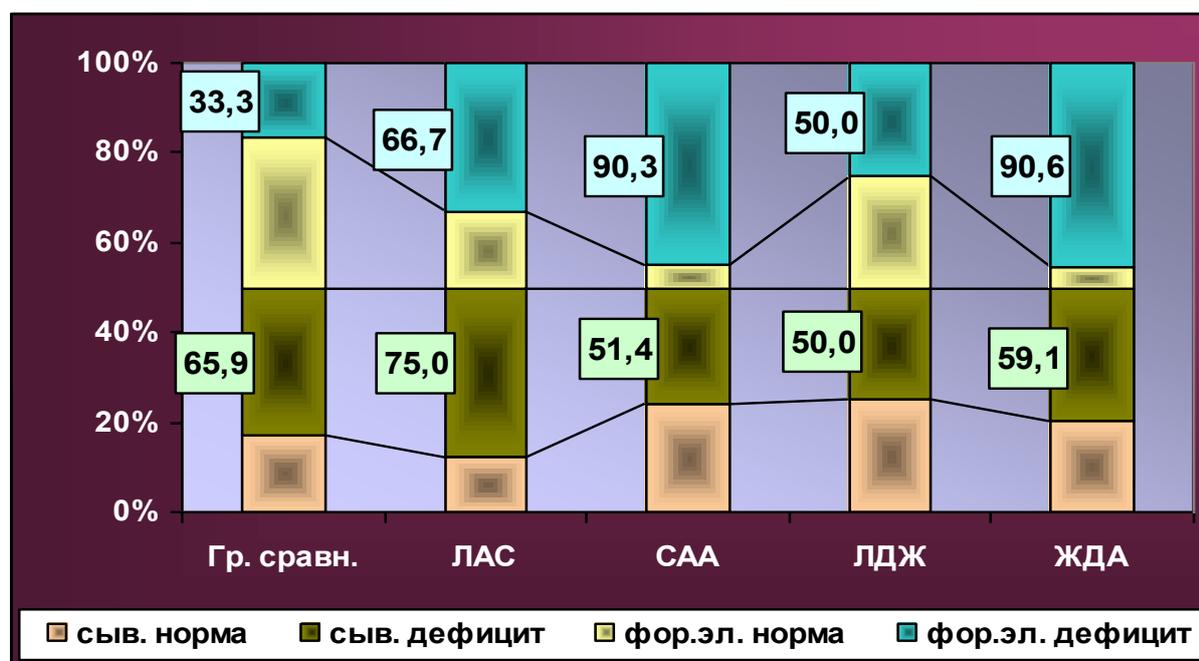


Рис. 3.1.5 Степень выраженности дефицита селена в крови (%) у беременных женщин.

Отмечен дефицит селена в сыворотке крови у 65,9% обследованных женщин группы сравнения до $0,649 \pm 0,038$ мкмоль/л, в форменных элементах крови у 33,3% человек и составил всего $0,521 \pm 0,072$ мкмоль/л (табл. 3.1.3).

Таблица 3.1.3

Содержание селена в крови у беременных женщин Приамурья

	Сыворотка		Форменные элементы	
	норма	Дефицит	норма	Дефицит
	$\geq 1,0$ мкмоль/л	$< 1,0$ мкмоль/л	$\geq 1,0$ мкмоль/л	$< 1,0$ мкмоль/л
Гр. сравнения (n=41)	1,455±0,128	0,649±0,038	2,232±0,229	0,521±0,072
ЛАС (n=16)	1,315±0,136	0,709±0,057	1,863±0,496	0,259±0,035
САА (n=37)	1,456±0,142	0,659±0,040	1,848±0,071	0,409±0,024
ЛДЖ (n=24)	1,282±0,076	0,714±0,052	2,141±0,296	0,357±0,033
ЖДА (n=44)	1,536±0,173	0,649±0,048	1,574±0,037	0,398±0,026

При анемических состояниях изменения были более выражены. Дефицит селена при Fe-насыщенных состояниях усилился: количество женщин с недостатком элемента, начиная со стадии преданемии (ЛАС), увеличилось до 75,0% случаев по данным в сыворотке крови ($0,709\pm 0,057$ мкмоль/л), до 66,7% женщин по количеству Se в форменных элементах ($0,259\pm 0,035$ мкмоль/л) в сравнении с 1-й группой (65,9% и 33,3% соответственно). При САА недостаток Se в сыворотке крови ($0,659\pm 0,040$ мкмоль/л) встречался у 51,4% беременных, при этом дефицит в форменных элементах крови ($0,409\pm 0,024$ мкмоль/л) возрос до 90,3% обследованных. Такая же тенденция сохранялась и при Fe-дефицитных состояниях. Латентный дефицит железа сопровождался недостатком Se в 50,0% случаев и в сыворотке ($0,714\pm 0,052$ мкмоль/л), и в форменных элементах крови ($0,357\pm 0,033$ мкмоль/л). При истинных ЖДА число беременных с дефицитом Se в сыворотке крови ($0,649\pm 0,048$ мкмоль/л) достигло 59,1%, в форменных элементах ($0,398\pm 0,026$ мкмоль/л) – 90,6%.

Влияние Se на функциональное состояние эритрона подтверждалось проведенным корреляционным анализом. В группе сравнения была выявлена сильная обратная корреляционная связь между Se в сыворотке крови и ретикулоцитами $r=-0,71$, прямая корреляция средней силы между Se в форменных элементах и Hb

($r=+0,55$), обратная связь – ОЖСС ($r=-0,42$), общий белок ($r=-0,43$), тимоловая проба ($r=-0,71$). При ЛАС выявлена только прямая сильная связь между Se в сыворотке крови и Hb ($r=+0,8$). Корреляционные взаимоотношения в группе беременных с САА характеризовались связями различной силы и направленности: содержания Se в форменных элементах с Ht ($r=+0,5$), с MCV ($r=+0,70$), MCH ($r=+0,48$), MCHC ($r=-0,50$), с содержанием холестерина ($r=-0,66$), мочевины ($r=+0,53$), тимоловой пробы ($r=-0,49$).

Появление большего числа связей в группе с дефицитом железа свидетельствовали о напряжении внутрисистемных взаимоотношений. При скрытой форме ЛДЖ как и в группе сравнения определена обратная средней силы корреляционная связь Se в сыворотке крови и ретикулоцитов ($r=-0,62$), а также альбуминов ($r=-0,55$), глобулинов общих ($r=+0,55$) и α_1 ($r=+0,72$), сахара ($r=-0,47$). Содержание Se в форменных элементах коррелировало с Hb ($r=+0,78$), количеством эритроцитов ($r=+0,63$), Ht ($r=+0,53$). Резкое уменьшение коэффициентов корреляции при ЖДА указывало на дизадаптацию в периферическом звене эритрона: прямая сильная связь ЛЖСС с Se в сыворотке крови ($r=+0,8$) и с отношением Se в сыворотке к форменным элементам ($r=+0,98$), Se в форменных элементах с АЛТ ($r=+0,44$).

Учитывая поставленные задачи по изучению влияния микроэлементов на состояние клеточных мембран эритроцитов и функциональную характеристику Li в организме, логично оценить его статус у беременных женщин (табл. 3.1.1, Рис. 3.1.6).

Особенностью микроэлементного статуса крови у женщин в период гестации было достоверное повышение Li при железонасыщенных анемических состояниях: ЛАС в сыворотке крови до $0,73 \pm 0,22$ мкмоль/л ($p < 0,001$), при САА в сыворотке до $0,47 \pm 0,099$ мкмоль/л ($p < 0,01$) и в форменных элементах до $1,82 \pm 0,18$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

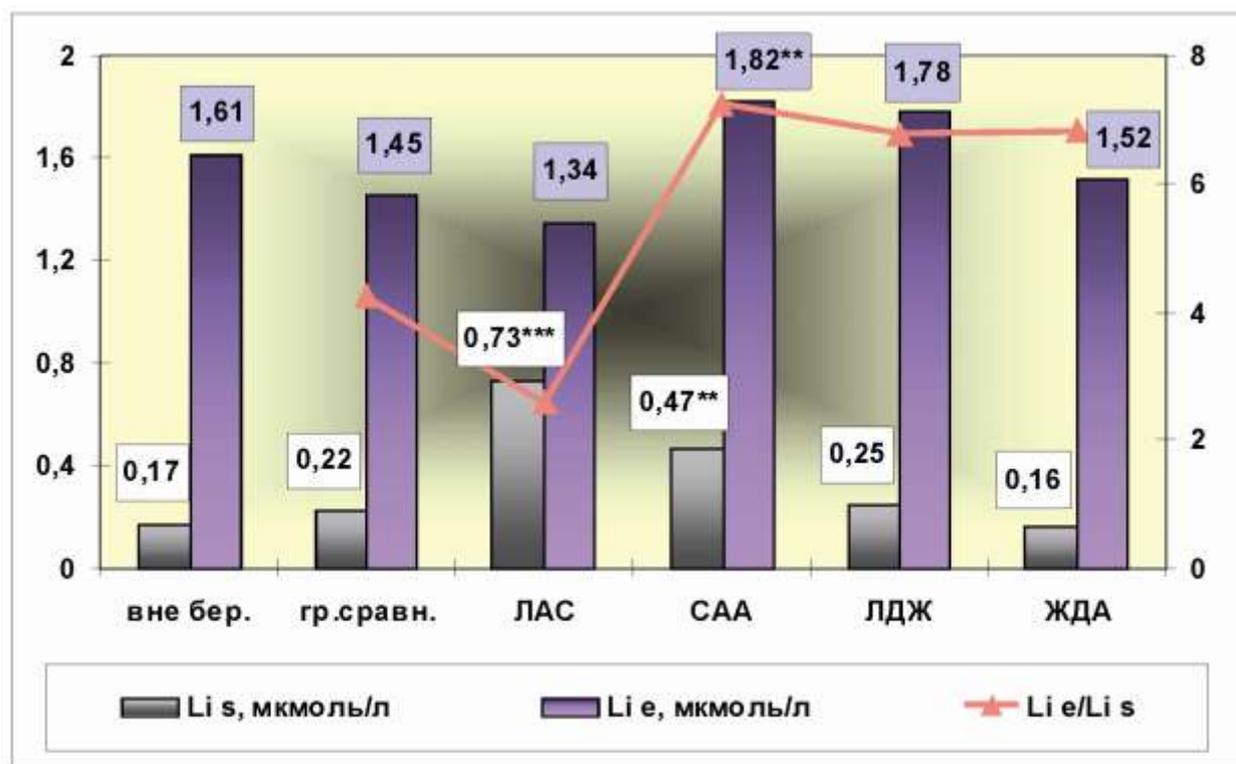


Рис. 3.1.6 Содержание лития в крови у женщин вне и во время беременности.

При ЛДЖ выявилась только тенденция к увеличению Li, ЖДА сопровождалась неизменным статусом по сравнению с группами вне беременности и группой сравнения во время беременности.

Корреляционный анализ у беременных группы сравнения был представлен слабой, но достоверной связью между содержанием Li в сыворотке крови и Hb ($r=-0,23$), положительными связями с тимоловой пробой ($r=+0,21$), холестерином ($r=+0,25$), β -ЛП ($r=+0,25$), концентрацией калия (K) ($r=-0,47$) и отношениями элементов в сыворотке K/Li ($r=-0,48$), Na/Li ($r=-0,52$). Показатели Li в форменных элементах коррелировали с общим белком крови ($r=+0,25$), мочевины ($r=+0,25$), АЛТ ($r=+0,23$). При наличии изменений, свойственных ЛАС, отмечалась прямая средней силы связь Li сыворотки с ферритином ($r=+0,46$), α_2 -глобулинами ($r=+0,49$), β -ЛП ($r=+0,47$), АЛТ ($r=+0,51$), сильная связь с тимоловой пробой ($r=+0,71$), Li форменных элементов с MCH ($r=+0,50$), содержанием Na ($r=-0,9$), отношениями элементов K/Li e ($r=-0,98$), Na/ Li e ($r=-0,97$). Для САА были характерны

корреляционные связи между Li в сыворотке и ферритином ($r=+0,36$), α_1 глобулинами ($r=-0,31$), K/Li ($r=-0,53$), Na/ Li ($r=-0,51$), между Li в форменных элементах и АЛТ ($r=+0,87$), АСТ ($r=+0,79$), K/Li e ($r=-0,86$), Na/Li e ($r=-0,91$). Железодефицитные анемические состояния также сопровождались определенными корреляционными связями. При скрытом дефиците железа Li сыворотки крови был в прямой зависимости от сывороточного Fe ($r=+0,21$), содержания холестерина ($r=+0,30$), в обратной зависимости от содержания мочевины ($r=-0,27$), Na/Li ($r=-0,83$). Корреляционная характеристика явных железодефицитных анемий представлялась взаимоотношениями Li в форменных элементах и Hb ($r=-0,32$), цветным показателем ($r=-0,44$), MCV ($r=-0,35$), MCH ($r=-0,46$), средней толщиной эритроцитов ($r=+0,70$), сфероцитарным индексом ($r=-0,67$), отношением K/Li e ($r=-0,85$), Na/ Li e ($r=-0,84$).

Свинец, являясь одним из наиболее распространенных тяжелых металлов, относящихся к техногенным токсикантам, обладает высокой токсичностью, способностью проникать и накапливаться в организме, отрицательно влиять на него. Наряду с другими органами эритропозз относится к наиболее чувствительной системе к отрицательному влиянию свинца.

При обследовании беременных женщин достоверных отличий в содержании свинца в сыворотке (0,02-0,03 мкмоль/л) и форменных элементах (1,57-1,81 мкмоль/л) не обнаружено. Однако при проведении корреляционного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между его концентрацией и показателями эритрона во всех обследуемых группах. Это свидетельствует о напряжении обмена данного микроэлемента в организме и его сопряженности с другими обменными процессами, особенно у беременных женщин с анемическими состояниями как железодефицитного, так и железонасыщенного характера (Рис. 3.1.7).

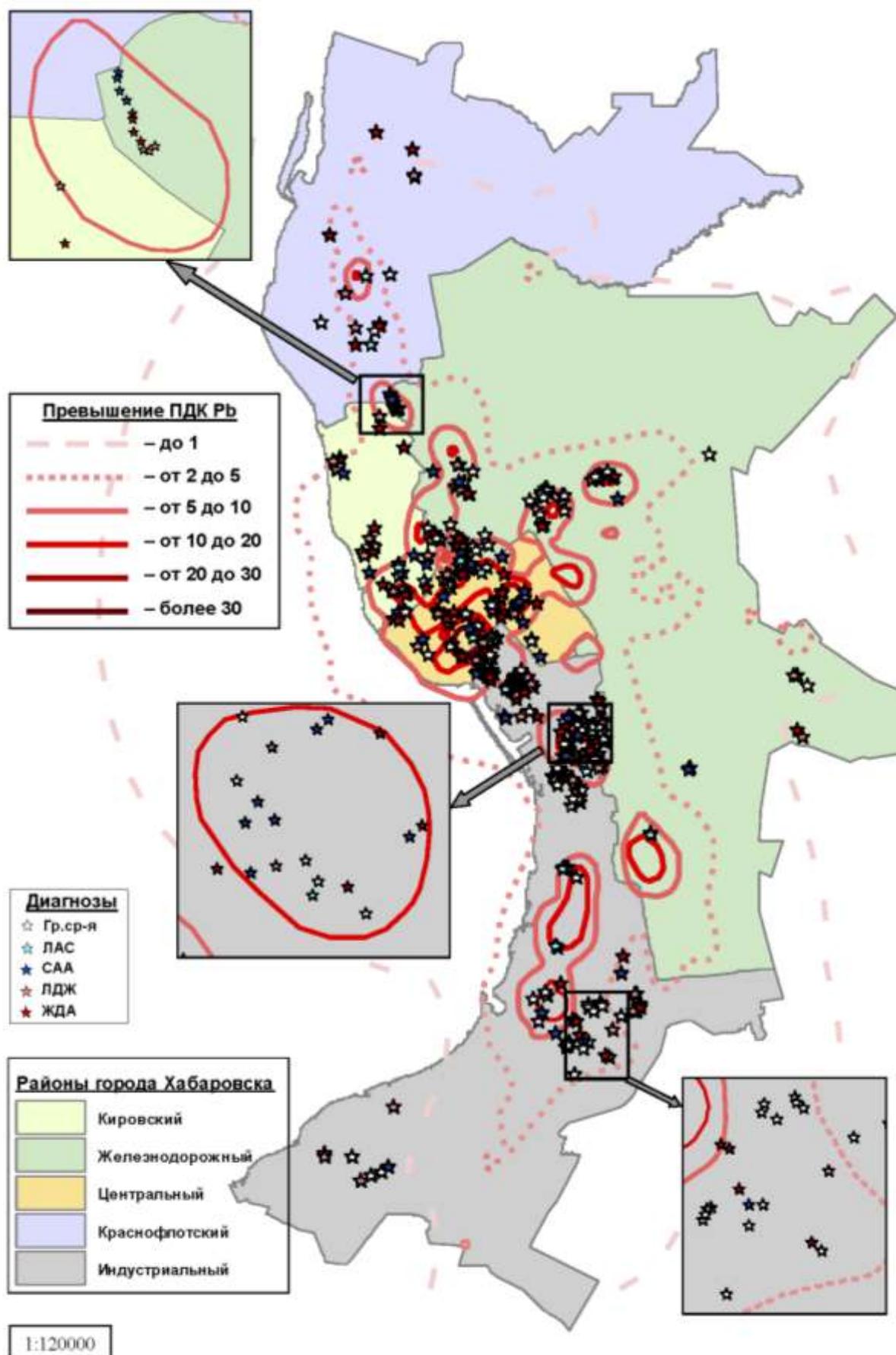


Рис. 3.1.7 Распределение групп анемических состояний беременных женщин и загрязненность свинцом (Pb) территории г. Хабаровска.

У беременных в группе сравнения определены достоверные корреляционные связи содержания свинца в сыворотке крови со средним диаметром эритроцитов ($r=-0,71$), Си в сыворотке крови ($r=+0,22$), Se в форменных элементах крови ($r=-0,45$).

Корреляционные коэффициенты уровня свинца в форменных элементах слабые, но достоверные: с концентрацией холестерина ($r=-0,26$), β -ЛП ($r=-0,25$), Mn в форменных элементах ($r=-0,21$).

При оценке микроэлементного статуса важны не только взаимосвязи в отдельных фракциях крови, но и отношение содержания микроэлементов жидкой части крови (сыворотки) и форменных элементов, которое определяет более тонкие механизмы патологических процессов. Это подтверждается более выраженными результатами корреляционного анализа соотношения уровня свинца в сыворотке и форменных элементах. Отмечены достоверные связи различной направленности и силы: с Hb ($r=-0,31$), количеством эритроцитов ($r=-0,3$), ОЖСС ($r=+0,38$), концентрацией альбуминов ($r=-0,97$), глобулинов ($r=-0,91$), величиной тимоловой пробы ($r=+0,42$), содержанием в сыворотке крови Ni ($r=+0,42$), Mn ($r=+0,52$), Se в форменных элементах ($r=-0,47$).

В группе с ЛАС сывороточный свинец коррелирует с содержанием альбуминов ($r=-0,53$), глобулинов ($r=+0,52$), величиной уровня Ni в сыворотке крови ($r=+0,69$), Со в форменных элементах ($r=+0,6$). Просчитаны и представлены коэффициенты корреляции между свинцом в форменных элементах и количеством сфероидов при воздействии Ni *in vitro* ($r=+0,64$), дегенеративных форм эритроцитов при воздействии Zn ($r=-0,73$), Ni ($r=-0,68$), Pb ($r=-0,74$), сфероцитов под влиянием Pb ($r=-0,61$), величиной тимоловой пробы ($r=+0,49$), содержанием Mn в сыворотке ($r=+0,54$) и в форменных элементах крови ($r=-0,59$). Соотношение свинца в сыворотке и форменных элементах крови находилось во взаимосвязи с коэффициентом чувствительности мембран эритроцитов к Zn ($r=+0,7$), содержанию Ni в сыворотке крови ($r=+0,85$), Со в форменных элементах ($r=+0,61$).

При САА количество взаимосвязей данного микроэлемента с другими показателями проведенного обследования значительно больше. Содержание свинца в сыворотке коррелирует с Ht ($r=-0,3$), MCV ($r=-0,26$), средним диаметром эритроцитов ($r=-0,47$), содержанием дегенеративных форм эритроцитов при воздействии Ni ($r=+0,68$), Pb ($r=+0,55$), сфероцитов под воздействием этих же элементов ($r=+0,61$), ($r=+0,59$) соответственно. Кроме того, выявлены связи с содержанием в сыворотке крови Cu ($r=+0,37$) и в соотношении с форменными элементами ($r=+0,42$), Ni ($r=+0,36$), Mn ($r=+0,3$).

Несмотря на достаточное количество работ по проблемам железодефицитных состояний, вызывает интерес и имеет ценность корреляционный анализ содержания свинца при дефиците железа. Нами выявлены следующие корреляционные связи в группе беременных с ЛДЖ между содержанием свинца в сыворотке крови и числом дегенеративных форм эритроцитов при воздействии Ni ($r=+0,3$), сфероцитов под воздействием Zn ($r=+0,47$), Ni ($r=+0,55$), уровнем Mn в сыворотке ($r=+0,58$) и Co в элементах ($r=+0,34$). Величина концентрации свинца в форменных элементах крови связана корреляционными связями с коэффициентом чувствительности мембран эритроцитов к Mn ($r=-0,62$), количеством стоматоцитов при действии Zn ($r=-0,37$), Pb ($r=-0,33$), содержанием общих ($r=-0,91$), α_1 - ($r=+0,97$) и γ - глобулинов ($r=+0,91$). Соотношение микроэлемента в сыворотке и форменных элементах крови определило корреляции с числом дискоцитов ($r=-0,42$), переходных форм эритроцитов ($r=+0,47$), эхиноцитов ($r=+0,95$), стоматоцитов ($r=+0,39$), индекса трансформации ($r=+0,46$) при воздействии Pb *in vitro*, с количеством сфероидов ($r=-0,98$), дегенеративных форм ($r=+0,38$), сфероцитов ($r=+0,6$) при воздействии Ni, сфероцитов при воздействии Zn ($r=+0,48$), с концентрацией Mn в сыворотке ($r=+0,67$) и форменных элементах ($r=+0,36$), Co в элементах крови ($r=+0,69$).

Явные железодефицитные анемические состояния (ЖДА) характеризуются наличием взаимосвязей содержания свинца в

сыворотке с числом дискоцитов при влиянии Zn ($r=+0,56$), уровнем Cu в сыворотке ($r=+0,24$), форменных элементах ($r=-0,32$) и их соотношением ($r=+0,41$), а также подобным соотношением Se ($r=+0,72$). Нами определены связи концентрации свинца в форменных элементах крови с ЦП ($r=+0,41$), количеством дискоцитов ($r=+0,87$), переходных форм эритроцитов ($r=-0,74$) и индекса трансформации ($r=-0,89$) при воздействии *in vitro* Zn, сфероцитов при воздействии Ni ($r=-0,86$), а также с ОЖСС ($r=-0,4$), %НТ ($r=+0,32$), АЛТ ($r=-0,36$). Соотношение свинца в сыворотке и форменных элементах крови коррелирует со следующими показателями: числом сфероидов общим ($r=+0,61$) и при воздействии Zn ($r=+0,69$), ОЖСС ($r=+0,39$), содержанием в сыворотке крови Cu ($r=+0,6$), Se ($r=+0,51$), Ni ($r=+0,39$), в форменных элементах Cu ($r=-0,33$), и их соотношением Cu ($r=+0,46$), Se ($r=+0,72$).

Наличие достоверных корреляционных связей между содержанием свинца в крови и других показателей эритрона, усиление коэффициентов и увеличение их частоты соответственно проявлениям анемических состояний (скрытый и явный характер железонасыщенных и железодефицитных состояний) у беременных женщин, более компактное расположение случаев САА, ЖДА в районах г.Хабаровска со значительным превышением ПДК в окружающей среде [61], свидетельствуют о напряжении, «кризисе» в обменных процессах, связанных с эритропозом. Это более доказательно позволяет говорить о возможном влиянии данного микроэлемента на функциональное состояние эритрона при беременности, несмотря на субнормальные показатели свинца в крови [178].

Таким образом, проведенные исследования убедительно показали и подтвердили, что анемические состояния нельзя расценивать как нарушение метаболизма только железа, а дисбаланс других микроэлементов как последовательные изменения. Проживание беременных женщин в условиях биогеохимической провинции с недостатком I, Se, избытком Mn, Fe

в окружающей среде способствовало развитию определенного микроэлементного статуса крови, подобного экологическим особенностям. Это позволяет с позиций доказательной медицины отнести анемические состояния к полимикроэлементозам и обосновать коррекцию выявленных нарушений.

3.2 НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЙОДА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ У ЖЕНЩИН С АНЕМИЕЙ

Особую тревогу вызывает дефицит йода, активно участвующего практически во всех обменных процессах организма. В свою очередь общеизвестно, что беременность является наиболее мощным фактором, стимулирующим влияние дефицита йода на работу органов и систем матери и плода.

Йод – галоген, обладает высокой физиологической активностью и является обязательным структурным компонентом синтеза тиреоидных гормонов, участвует в их образовании, выполняя свою главную биологическую роль в организме. В связи с тем, что йод поступает в организм в основном с пищей, небольшая часть – с водой и воздухом, его относят к микроэлементам питания (микронутриентам).

В организме человека йод находится преимущественно в органической (гормоны T_3 , T_4 , коллоидный белок тиреоглобулин) и частично в неорганической форме (йодиды). В обмене йода принимают участие 3 метаболических пула: неорганический йод плазмы крови, йод щитовидной железы и пул гормонального йода, присутствующего в плазме и в клетках других тканей. Механизм улавливания йода, названный «йодным насосом» является активным транспортным механизмом, связанным с работой Na^+ , K^+ - АТФазы, находится под регуляторным контролем ТТГ. Данный гормон воздействует на все этапы йодного обмена в щитовидной железе, начиная с поступления йода до выделения T_3 , T_4 [151].

Количество и соотношение йода в щитовидной железе зависит от многих факторов: скорости поступления

микроэлемента, присутствия струмогенных веществ, нарушающих механизмы улавливания йода, при патологических состояниях, а также от генетических факторов. Не исключается, что железо участвует в синтезе тиреоидных гормонов или его дефицит снижает абсорбцию йода [413].

В жидкой части крови находится примерно 35% всего количества йода крови и представлено главным образом в виде органических соединений, остальные 65% - содержатся в форменных элементах [38]. В связи с тем, что йодид-ионы легко проникают через клеточные мембраны, общий неорганический пул йода включает как йодиды внеклеточного пространства и эритроцитов, так и концентрирующих йод желез (щитовидной, слюнных и слизистой оболочке желудка) и жировой ткани [151].

Гормоны ЩЖ имеют большое значение в жизнедеятельности человека любого возраста, особенно у беременных женщин, в период внутриутробной жизни и раннего детского возраста. Они регулируют процессы развития, созревания, специализации и обновления почти всех тканей организма, оказывая более выраженное влияние на деление клеток, чем на их восстановление. Данный факт исключительно важен для закладки и развития мозга плода, формирования интеллекта ребенка, роста и созревания костной ткани, половой системы. Гормоны щитовидной железы обеспечивают нормальную работу энергетических процессов за счет увеличения количества митохондрий, стимуляции образования энергии и тепла, повышения потребностей тканей в кислороде. Для гормонов характерен анаболический эффект. Стимулируя образование белков, они ускоряют процессы роста ребенка. В широкий функциональный диапазон щитовидной железы входит участие в углеводном, жировом (контроль за уровнем холестерина крови), витаминном обменах, регуляции водно-электролитного равновесия и микроэлементного баланса (обмен кальция, магния и др.). Отмечено их стимулирующее действие на центральную нервную систему и обеспечение приспособительных реакций в

условиях стресса. Положительное влияние на иммунную систему определяется не только стимуляцией неспецифических защитных сил организма гормонами щитовидной железы, но и непосредственным участием галогенид-ионов йода в 4 стадии фагоцитоза [38, 223].

Наиболее часто встречается патология инкреторной функции ЩЖ. Важное место в патогенезе целого ряда осложнений, свойственных эндокринопатиям ЩЖ, занимают специфические нарушения гемопоэза и функций различных клеток крови. В первую очередь, это касается гипотиреоза, развивающегося при недостаточности йода в окружающей среде и, как следствие, в организме человека, и анемических состояний. Такая связь обусловлена высокой чувствительностью коры мозга к недостатку тироксина и трийодтиронина, т.к. клетки костного мозга в норме содержат наибольшее количество рецепторов к указанным гормонам по сравнению со всеми остальными органами гемопоэза. Недостаток тиреоидных гормонов приводит к выраженному уменьшению числа специфических мест связывания трийодтиронина, угнетению синтеза ДНК, РНК, суммарных белков, снижению митотической активности клеток эритроидного ряда.

Существует несколько основных теорий патогенеза анемий при гипофункции ЩЖ: 1) железodefицитная и В₁₂-дефицитная, 2) теория гипооксидоза (эритропоэтин-дефицитная), 3) йодтиронин-дефицитная [159]. Согласно первой теории, при гипотиреозе нарушается всасывание железа и витамина В₁₂, происходит первичное угнетение эритропоэза за счет торможения скорости включения Fe в эритроциты, сокращение суточной продукции эритроцитов (на 57%) на фоне нормальных величин сывороточного железа и трансферрина. Соответственно второй теории анемия является результатом гипооксидоза – снижения основного обмена и окислительных процессов в организме. После открытия эритропоэтина и уточнения кислородозависимых механизмов физиологической регуляции его синтеза данная

теория патогенеза анемии при гипотиреозе получила более широкое признание. Суть теории заключается в том, что тиреоидные гормоны могут регулировать эритропоэз посредством изменения образования эритропоэтина разными путями: через специфическое регулирующее воздействие гормонов на образование непосредственно самого активного эритропоэтина в почках или является следствием неспецифического влияния, опосредованного первичным калоригенным действием указанных гормонов и изменением потребления кислорода тканями организма. Уменьшение количества эритропоэтина тормозит эффективность эритропоэза, в конечном результате способствует формированию анемии. Появление третьей теории обязано открытию рецепторов йодтиронинов и обнаружению их на клетках системы крови, в частности на эритронормобластах. Йодтиронины могут стимулировать эритропоэз костного мозга непосредственно, без участия эритропоэтина, воздействуя на эритроидные стволовые клетки. Все эти факты позволяют предполагать, что развитие анемий при гипотиреозе имеет сложный патогенез.

При недостаточности тиреоидных гормонов отмечаются не только количественное уменьшение образования клеток эритроидного ряда, но и множественные качественные дефекты, связанные с существенными нарушениями процессов дифференцировки эритронормобластов. В эритроцитах обнаруживается повышенное содержание метгемоглобина, снижение активности ряда ферментов: каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, глутатионпероксидазы, $(\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Ca}^{2+})$ -АТФазы. Снижение уровня АТФ и увеличение АДФ и АМФ свидетельствовали о нарушении энергетических процессов. В периферической крови обнаруживаются сморщенные эритроциты патологической формы (например: акантоциты и т.п.), механизм образования которых связан с изменением химического состава мембран эритроцитов, с нарушением липидного обмена, снижением углеводсодержащих компонентов гликопротеинов в

мембране и повышением их в сыворотке крови. Тиреоидные гормоны способны изменять структуру мембран клеток, регулируя их фосфолипидный состав и электрическую стабильность.

Несмотря на определенные результаты в изучении биологической роли микроэлементов в организме, в механизмах их участия в гемопозе, обменных процессах остается много неясного.

Определение концентрации активных ионов йода в цельной крови проводилось потенциометрическим методом [23, 105, 110, 275, 276] и физиологических пределах 20–50 мкмоль/л. Были использованы мембранные ионно-селективные электроды (фирмы "Crytur", Чехия), с чувствительными элементами из монокристаллов, мало растворимых неорганических соединений, встроенных в стеклянное, специально приспособленное тело электрода. Проводящая связь чувствительного элемента реализована жидким электролитическим контактом. Электрод предназначен для измерения концентрации активных ионов при температуре 0–80 С° и рН среды 1–13.

По усовершенствованию данного метода зарегистрировано 2 рационализаторских предложения. Первый из них "Способ определения концентрации активных ионов йода в цельной крови" № 2053 от 1.02.01 (преимущества предложенного способа: возможность уменьшения количества необходимой крови в 2–3 раза для исследования, что очень важно в педиатрической практике, особенно у новорожденных и детей раннего возраста; стабилизация показателей прибора за счет постоянства ионной силы путем добавления нитрата калия; возможность сравнения показателей в международной системе СИ с литературными данными). Второе рационализаторское предложение "Способ диагностики йоддефицитных состояний (ЙДС)" № 2059 от 16.02.01 (преимущества предложенного способа: использование определения концентрации активных ионов йода не только для диагностики функционального состояния щитовидной железы;

данный способ диагностики ЙДС может использоваться как скрининговый; увеличение достоверности данных в сравнении с общепринятой методикой определения йода в моче, т.к. практически исключает влияние функционального состояния почек; отсутствие необходимости в использовании радиологических и химических способов исследования; повышение экономичности исследований).

Гормоны гипофизарно-тиреоидной системы: трийодтиронин (T_3), тироксин (T_4), свободный тироксин (с T_4), тиреотропный гормон (ТТГ) и антитела к пероксидазе (а/т ТПО), определялись в сыворотке крови с помощью иммуноферментного метода тест-системами фирмы «АлкорБио» (г. Санкт-Петербург), результаты учитывались на микропланшетном ридере «StatFax-2100», оптическая плотность – 450 нм.

Нами проведено обследование цельной крови на активность йодидов у 513 человек: 482 беременных и 31 женщин вне беременности (табл. 3.2.1).

Таблица 3.2.1

Содержание йодидов крови (мкмоль/л) у беременных женщин
Приамурья

	n	$M \pm m$	Min.- Max.	L Q-U Q
Гр. срав. вне бер.	31	$12,36 \pm 2,13$	1,5 - 44,7	5,89 - 16,98
Гр. срав. бер.	154	$13,74 \pm 1,11$	1,1 - 104,7	6,03 - 16,22
ЛАС	46	$11,55 \pm 1,95$	2,1 - 89,1	6,31 - 12,3
САА	92	$10,54 \pm 1,08$	2,0 - 72,3	6,03 - 10,01
ЛДЖ	102	$12,08 \pm 1,32$	0,5 - 89,1	5,75 - 11,22
ЖДА	88	$12,83 \pm 1,91$	0,8 - 112,2	6,38 - 11,09

Примечание. Min. Max. – минимальные и максимальные значения
LQ - HQ – нижний (25%) и верхний квартиль (75%)

Отмечалось сниженное среднее содержание йодидов крови во всех наблюдаемых группах с более выраженной тенденцией при САА до $10,54 \pm 1,08$ мкмоль/л. Минимальные значения показателей констатировались при дефиците железа: ЛДЖ и ЖДА. Достоверных отличий по данным квартильного анализа также не

выявлено. В связи с этим дана оценка степени выраженности дефицита йода в конкретной популяции женщин, проживающих в Приамурском регионе.

В ходе проведенных исследований, было установлено (табл. 3.2.2, Рис. 3.2.1), что в группах сравнения как вне беременности, так и у беременных на ранних стадиях гестации без каких-либо изменений со стороны красной крови и ферродинамики достоверных различий в соотношении нормального (14,3-14,9%) и дефицитного (81,8-85,7%) содержания йодидов крови не обнаружено.

Таблица 3.2.2

Структура йоддефицитных состояний по уровню йодидов крови (%) у женщин вне и во время беременности

	n	Норма	Дефицит йода		Избыток йода
		20-50 мкмоль/л	10-20 мкмоль/л	< 10 мкмоль/л	> 50 мкмоль/л
Гр. срав. вне бер.	28	14,3	21,4	64,3	0
Гр. срав. бер.	154	14,9	22,1	59,7	3,3
ЛАС	46	8,7	23,9	65,2	2,2
САА	92	9,8	14,1	75,0	1,1
ЛДЖ	102	9,8	19,6	68,6	2,0
ЖДА	88	3,4	22,7	69,3	4,6

Выраженность недостаточности йода определила глубину его дефицита при беременности. У беременных даже в группе сравнения нормальные показатели йодидов крови (20-50 мкмоль/л) отмечались лишь в 14,9% случаев.

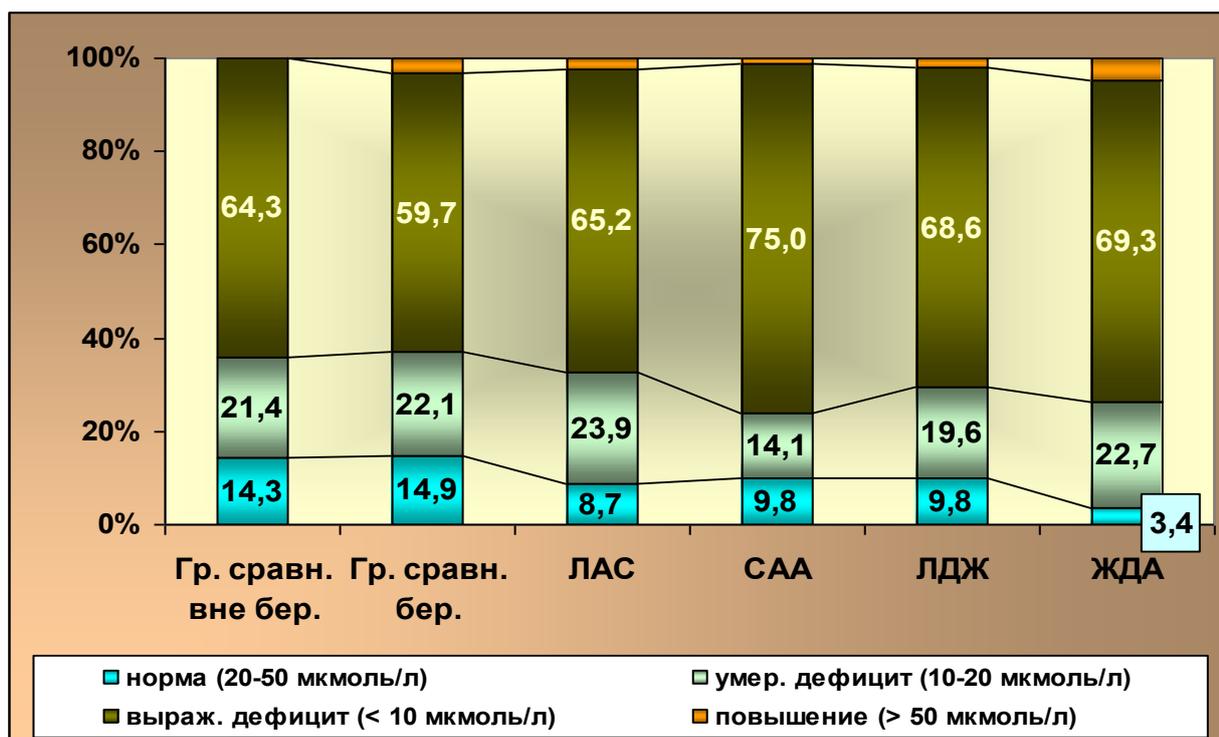


Рис. 3.2.1 Степень выраженности дефицита йодидов крови (%) у женщин вне и во время беременности.

При анемических состояниях число женщин, не имеющих отклонений со стороны йодидов крови на момент обследования, в 1,5-1,7 раза, а при ЖДА в 4,4 раза меньше. Кроме дефицита дисбаланс, сопровождающий беременность, проявился и в повышенных показателях (более 50 мкмоль/л) йодидов крови (САА – 1,1%, ЖДА – 4,6%), этого не наблюдалось у женщин вне беременности. Резко выраженную йодную недостаточность до 6,31-6,95 мкмоль/л испытывали 75,0% женщин с САА и 69,3% с ЖДА (табл. 3.2.3).

Проведение корреляционного анализа позволило подтвердить участие йода в работе системы эритронов при беременности через взаимосвязь с другими его составляющими. У беременных группы сравнения была выявлена слабая, но достоверная ($p < 0,05$) связь с содержанием сывороточного Fe ($r = +0,2$), коэффициентом насыщения трансферрина Fe ($r = +0,32$), латентной железосвязывающей способности сыворотки крови ($r = -0,22$).

Содержание йодидов крови (мкмоль/л) у беременных женщин
Приамурья

	n	Норма	Дефицит йода		Избыток йода
		20-50 мкмоль/л	10-20 мкмоль/л	< 10 мкмоль/л	> 50 мкмоль/л
Гр. срав. вне бер.	28	33,14±3,86	15,18±1,48	6,66±0,47	0
Гр. срав. бер.	154	31,16±1,76	14,19±0,50	6,45±0,19	64,88±10,15
ЛАС	46	25,77±1,03	13,24±0,84	6,45±0,37	89,10±0,0
САА	92	29,97±3,60	13,58±0,77	6,54±0,23	72,30±0,0
ЛДЖ	102	33,89±2,43	14,40±0,74	6,31±0,23	81,62±7,48
ЖДА	88	31,95±6,62	12,91±0,58	6,95±0,21	87,70±12,18

При ЛАС появилась прямая корреляционная связь средней силы йода с сывороточным ферритином ($r=+0,47$), обратная связь с h_1 – содержанием гидроперекисей липидов ($r=-0,63$), показывающая нарушения первичного этапа ПОЛ и подтвержденная началом изменений со стороны клеточных мембран эритроцитов, а именно прямой сильной связью с количеством эхиноцитов при влиянии на них марганца *in vitro* ($r=+0,97$).

Отмеченные нами минимальные изменения у беременных в группе сравнения усилились при САА. Корреляционные взаимоотношения активности йодидов крови проявились в виде прямой связи средней силы с сывороточным Fe ($r=+0,51$), коэффициентом насыщения трансферрина Fe ($r=+0,59$). Появление таких связей показали более глубокие нарушения в функциональном состоянии эритрона. Определена прямая сильная связь йодидов крови с показателями СРО: S_{sp} ($r=+0,83$), S_{ind_1} ($r=+0,86$), h_1 ($r=+0,73$); прямая связь средней силы с количеством общих дегенеративных форм эритроцитов при воздействии на них *in vitro* свинца ($r=+0,50$) и цинка ($r=+0,61$), а также содержанием деструктивных форм при воздействии последнего химического элемента ($r=+0,63$).

Оценка коэффициентов корреляции в группе беременных с ЛДЖ отличалась от результатов группы сидероахрестических анемических состояний тем, что в данном случае отмечалась обратная корреляционная связь средней силы показателей йода с ОЖСС ($r=-0,36$) и с ЛЖСС ($r=-0,30$), отражающих степень «голодания» сыворотки и насыщения железом трансферрина, транспортного белка, переносящего железо. При истинных ЖДА была выявлена прямая средней силы корреляционная связь содержания йодидов в цельной крови с Ht ($r=+0,68$) и со средним объемом эритроцитов ($r=+0,61$).

Таким образом, проведенные исследования доказали, что дефицит йода в окружающей среде не мог не повлиять на микроэлементный статус женщин, проживающих в подобных экологических регионах и которые являются группой высокого риска по развитию йоддефицитных состояний. В большей степени это касается беременных с анемическими состояниями, т.к. представленные данные свидетельствовали о влиянии йода не только на биохимические показатели, но и на структурные величины клеток красной крови.

Учитывая тот факт, что Приамурье относится к йоддефицитной провинции, важна оценка функционального состояния ЩЖ у беременных женщин, проживающих в регионе.

В комплекс обследования было включено определение тиреоидных гормонов, ультразвуковое исследование ЩЖ и консультации врача-эндокринолога. Проведено обследование крови на гормоны ЩЖ у 278 беременных и 17 женщин вне беременности, проживающих в г. Хабаровске.

Среди обследованных женщин патология ЩЖ в целом выявлена у 29,6% беременных. Среди патологии ЩЖ преобладал зоб (в 68,3% случаев), преимущественно 1-2 степени, у 6,7% человек определялась гипотрофия ЩЖ. Диффузные изменения были характерны для 75,6% случаев, узловые - для 15,6%, кистозные - для 4,4% беременных и в 2,2% случаев изменения носили смешанный характер. У 1 из обследованных женщин была

резекция кисты ЩЖ. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) встретился у 11,3% беременных.

Для диагностики патологии ЩЖ в период беременности наиболее информативными считаются определение в сыворотке крови уровня ТТГ и СТ₄, хотя более полный спектр гормонального статуса дополняют данные по оценке функции ЩЖ.

В таблице 3.2.4 и Рис. 3.2.2 представлено содержание гормонов ЩЖ в группах сравнения вне и во время беременности, свидетельствующее, что в период гестации наблюдалось достоверное повышение Т₃ до $1,99 \pm 0,071$ нмоль/л ($p < 0,01$), Т₄ – до $126,77 \pm 3,614$ нмоль/л ($p < 0,01$), снижение содержания СТ₄, – до $12,1 \pm 0,362$ пмоль/л ($p < 0,001$).

Таблица 3.2.4

Содержание гормонов щитовидной железы у женщин
в группах сравнения вне и во время беременности

	Группа сравнения вне беременности	Группа сравнения во время беременности
	(n=17)	(n=113)
Т ₃ , нмоль/л	$1,396 \pm 0,117$	$1,99 \pm 0,071^{**}$
Min.- Max.	1,01 - 2,40	0,52 - 5,2
L Q- U Q	1,10 - 1,53	1,46 - 2,3
Т ₄ , нмоль/л	$94,09 \pm 6,940$	$126,77 \pm 3,614^{**}$
Min.- Max.	68,50 - 137,40	70,5 - 263,45
L Q- U Q	77,80 - 117,20	102,8 - 140
ТТГ, мкЕд/мл	$0,92 \pm 0,141$	$1,3 \pm 0,144$
Min.- Max.	0,27 - 1,83	0,04 - 13,64
L Q- U Q	0,48 - 1,24	0,51 - 1,6
СТ ₄ , пмоль/л	$16,26 \pm 1,914$	$12,1 \pm 0,362^{***}$
Min.- Max.	8,48 - 29,10	1,5 - 26,76
L Q- U Q	13,30 - 16,80	10 - 14
А/т, нг/мл	$3,53 \pm 1,192$	$19,68 \pm 6,986^{**}$
Min.- Max.	0,05 - 10,00	0 - 367,8
L Q- U Q	0,53 - 6,88	0 - 6,1

Примечание. Достоверность различий: ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$
Min.- Max. – минимальные и максимальные значения
LQ – HQ – нижний (25%) и верхний квартиль (75%)

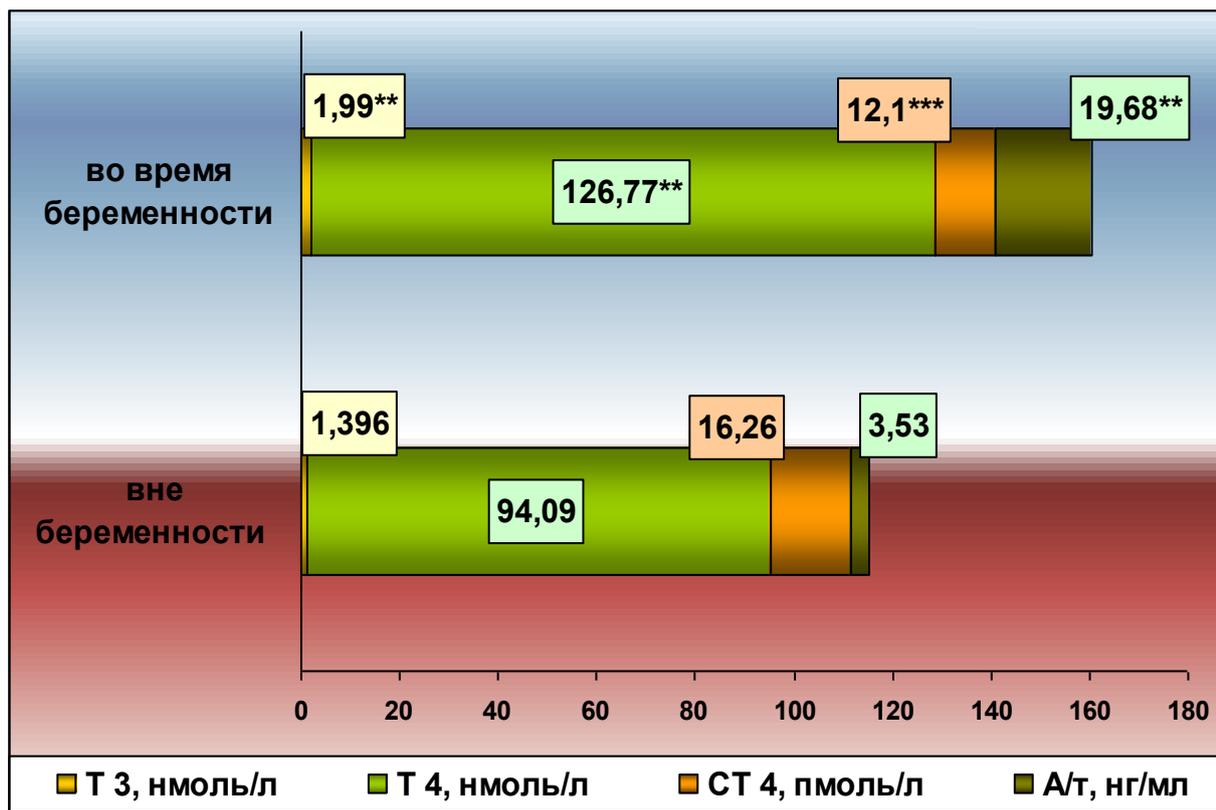


Рис. 3.2.2 Показатели тиреоидных гормонов в группах сравнения у женщин вне и во время беременности.

Содержание свободного T_4 находилось в пределах нормы и не имело отличий в зависимости от форм анемических состояний. Наиболее активный гормон общий T_3 повышался, начиная с преданемических состояний, с максимальным подъемом при анемиях: САА - $2,53 \pm 0,167$ нмоль/л ($p < 0,001$); ЖДА - $2,7 \pm 0,187$ нмоль/л ($p < 0,001$); группа сравнения - $1,99 \pm 0,071$ нмоль/л.

Подобная тенденция отмечена и в содержании общего T_4 : при САА - $154,92 \pm 7,002$ нмоль/л ($p < 0,001$); при ЖДА - $162,76 \pm 8,389$ нмоль/л ($p < 0,001$); группа сравнения - $126,77 \pm 3,614$ нмоль/л.

Оценка гормонального статуса крови у беременных женщин с анемическими состояниями показала (табл. 3.2.5 и Рис. 3.2.3), что ТТГ, регулирующий функцию ЩЖ, достоверно увеличен относительно показателей группы сравнения ($1,3 \pm 0,144$ мкЕд/мл) при САА ($2,47 \pm 0,719$ мкЕд/мл, $p < 0,05$), ЛДЖ ($1,85 \pm 0,239$ мкЕд/мл, $p < 0,05$), ЖДА ($2,75 \pm 0,778$ мкЕд/мл, $p < 0,01$).

Содержание гормонов щитовидной железы и йодидов крови у беременных женщин Приамурья

	Гр. сравнения	ЛАС	САА	ЛДЖ	ЖДА
	(n=113)	(n=22)	(n=44)	(n=60)	(n=39)
T ₃ , нмоль/л	1,99 ± 0,071	2,35 ± 0,23	2,53 ± 0,167*** [∨]	2,06 ± 0,117 [∞]	2,7 ± 0,187***
Min.- Max.	0,52 - 5,2	1,13 - 4,38	0,84 - 6,27	0,76 - 4,62	1,01 - 7,26
L Q- U Q	1,46 - 2,3	1,54 - 3,36	1,84 - 3,28	1,44 - 2,38	2 - 3,13
T ₄ , нмоль/л	126,77 ± 3,614	139,61 ± 9,959	154,92 ± 7,002***	136,95 ± 6,301'	162,76 ± 8,389*** [∨]
Min.- Max.	70,5 - 263,45	61 - 210	87 - 259,99	63 - 334,69	90 - 283,74
L Q- U Q	102,8 - 140	101 - 181,97	123,5 - 175,72	107 - 160	124,5 - 196,8
ТТГ, мкЕд/мл	1,3 ± 0,144	1,56 ± 0,683	2,47 ± 0,719*	1,85 ± 0,239*	2,75 ± 0,778**
Min.- Max.	0,04 - 13,64	0,19 - 15,72	0,05 - 28,8	0,13 - 9,63	0,03 - 24,97
L Q- U Q	0,51 - 1,6	0,45 - 1,35	0,81 - 1,81	0,79 - 2,21	0,58 - 2,18
СТ ₄ , пмоль/л	12,1 ± 0,362	13,14 ± 0,899	11,68 ± 0,793	11,98 ± 0,63	13,13 ± 0,673
Min.- Max.	1,5 - 26,76	7,31 - 18	6,5 - 14,8	0 - 20,1	9,5 - 17,4
L Q- U Q	10 - 14	10,66 - 16,01	10,5 - 13,73	9,71 - 14,1	12 - 14,4
А/т, нг/мл	19,68 ± 6,986	5,69 ± 4	16,18 ± 10,904	58,23 ± 36,697	5,03 ± 3,383
Min.- Max.	0 - 367,8	0 - 32,2	0 - 101	0 - 912,3	0 - 15
L Q- U Q	0 - 6,1	0 - 6,22	0 - 8,46	0 - 16,7	1,05 - 9,01

Примечание. Достоверность различий: с гр. сравнения – * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001;
с САА – ° - p < 0,05; °° - p < 0,01; °°° - p < 0,001;
с ЛДЖ – ∨ - p < 0,05; ∞ - p < 0,01; ∞∞ - p < 0,001;
с ЖДА – ' - p < 0,05; " - p < 0,01; "' - p < 0,001;

Min.- Max. – минимальные и максимальные значения LQ – HQ – нижний (25%) и верхний квартиль (75%).

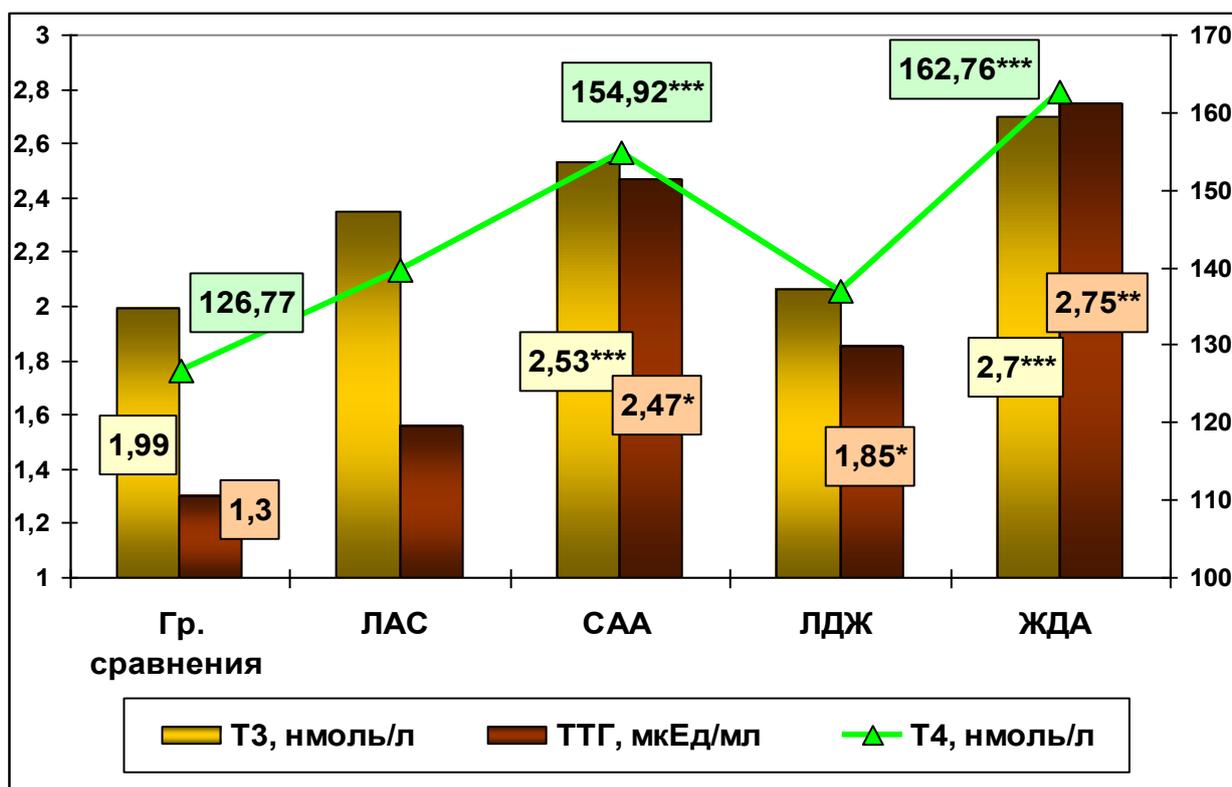


Рис. 3.2.3 Показатели тиреоидных гормонов у беременных женщин.

Определение уровня ТТГ является наиболее чувствительным тестом для оценки функции ЩЖ и качества компенсации первичного гипотериоза [260]. В общей популяции распространенность различных концентраций ТТГ в крови представлена 70-80% людей в пределах между 0,3 – 2,0 мЕд/л. В более «чистых» группах с исключением зоба, носителей антител к ЩЖ, у 95 % полученной выборки уровень ТТГ не превышал 2,5-3,0 мЕд/л [331].

Эти данные были представлены в руководстве по лабораторной диагностике Национальной академии клинической биохимии США. Там же обсуждался вопрос новых норматив уровня ТТГ, предложенных сузить их до 0,4 – 2,5 мЕд/л. Руководство было согласовано с Европейской, Американской, Британской и другими тиреоидными ассоциациями.

В условиях нашего региона (табл. 3.2.6 и Рис. 3.2.4) при анемических состояниях у беременных при САА в 11,4% случаев

отмечен функциональный гипотериоз, при ЛДЖ у 10% женщин, при ЖДА – у 12,8% человек.

Таблица 3.2.6

Показатели функционального состояния ЩЖ (по данным ТТГ)
у беременных женщин

	n	Норма		< 0,5 мкЕд/мл		> 3,5 мкЕд/мл	
		n	%	n	%	n	%
Гр. сравн-я	113	83	73,4	28	24,8	2	1,8
ЛАС	22	15	68,2	6	27,3	1	4,5
САА	44	32	72,7	7	15,9	5	11,4**
ЛДЖ	60	48	80	6	10,0*	6	10,0*
ЖДА	39	28	71,8	6	15,4	5	12,8**
Всего	278	206	74,1	53	19,1	19	6,8

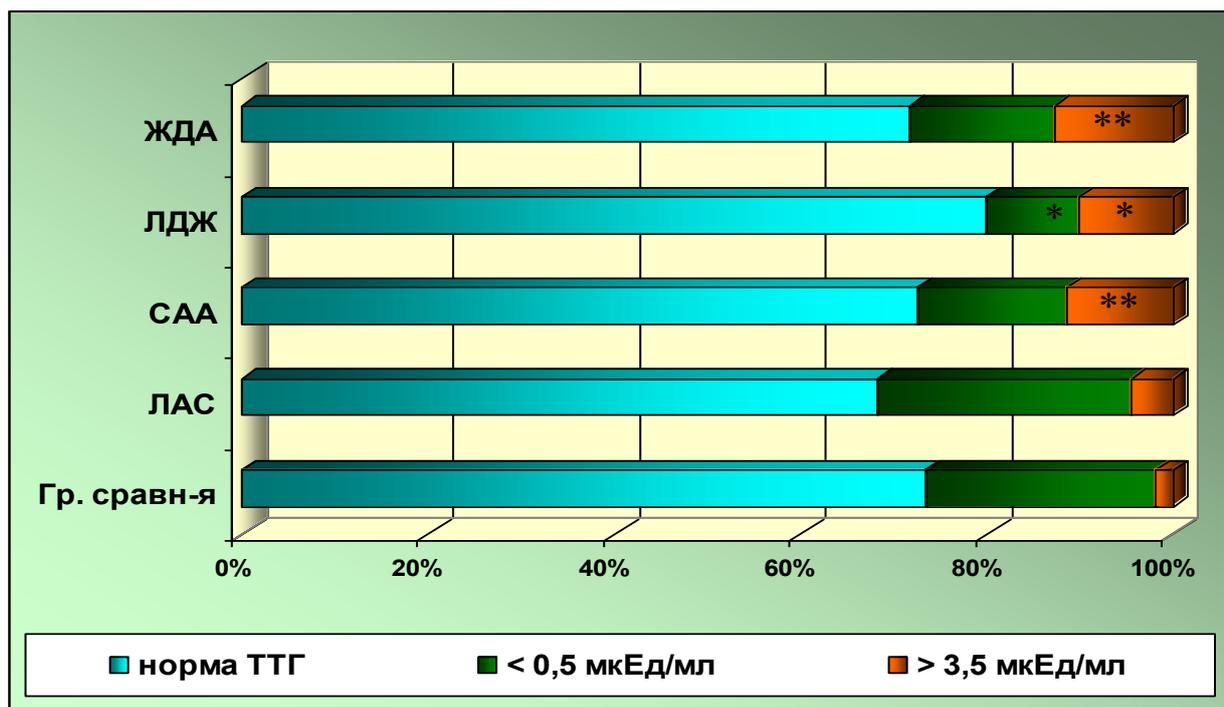


Рис. 3.2.4 Характеристика функционального состояния ЩЖ по данным ТТГ у беременных женщин.

Гестационный транзиторный гипертиреоз также достаточно часто определялся на ранних сроках гестации и практически не зависел от формы анемий.

Таким образом, проведенные исследования показали, что женщины, проживающие в регионе с недостатком йода в окружающей среде, являются группой высокого риска по развитию йоддефицитных состояний и патологии ЩЖ. В большей степени это касается беременных с экстрагенитальной патологией (анемии, заболевания ЩЖ). В связи с этим, обоснованно проводить определение йода и гормонов ЩЖ у всех беременных на ранних сроках гестации, с последующей коррекцией выявленных нарушений.

3.3 ТРАНСФОРМАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С УЧЕТОМ ВЛИЯНИЯ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА

Проблемы техногенного загрязнения среды обитания, которые наслаиваются на своеобразия биогеохимических провинций, во многом связаны с микроэлементами из группы тяжелых металлов и вызывают серьезную озабоченность своими негативными последствиями для здоровья населения, особенно беременных женщин и детей.

Для изучения воздействия тяжелых металлов на организм в целом нами были использованы эритроциты, т.к. покидая костный мозг, клетка теряет ядро и другие органеллы и становится наиболее простой моделью для изучения клеточных мембран. Дисбаланс микроэлементного статуса крови нарушает свойства мембран эритроцитов, что приводит к изменению их формы и конфигурации.

С целью определения индивидуальной чувствительности мембран эритроцитов к воздействию конкретных тяжелых металлов, взятая за основу методика определения трансформации эритроцитов [135], нами была принципиально изменена и доработана в виде патента. Использование нового способа диагностики позволило проводить раннюю, в том числе доклиническую, диагностику воздействия избыточных доз или длительное воздействие малых доз тяжелых металлов, обусловленных загрязнением окружающей среды. Повышенная

чувствительность и стабильность мембран эритроцитов к тяжелым металлам является показателем нарушений системы эритрона на клеточном уровне, оценкой патологических процессов в организме при экологически обусловленной мембранной патологии. Способ эффективен как для диагностики, так и для контроля лечения, т.к. изменение свойств мембран клеток опережает клиническую картину и данные иных способов диагностики.

Проведенное обследование женщин детородного возраста вне и во время беременности, представлено в таблице 3.3.1. Статистически достоверные показатели трансформации говорили о том, что во время беременности, протекавшей без каких-либо изменений со стороны красной крови, снижается не только общее количество дискоцитов до $55,67 \pm 0,72$ % по сравнению с женщинами вне беременности $62,13 \pm 1,26$ % ($p < 0,001$), но и их количество при воздействии металлов.

Статистически достоверные показатели трансформации говорили о том, что во время беременности, протекавшей без каких-либо изменений со стороны красной крови, снижается не только общее количество дискоцитов до $55,67 \pm 0,72$ % по сравнению с женщинами вне беременности $62,13 \pm 1,26$ % ($p < 0,001$), но и их количество при воздействии металлов.

У беременных с анемическими состояниями количество дискоцитов и дегенеративных форм эритроцитов при воздействии тяжелых металлов достоверно не изменялись в зависимости от форм заболевания (табл. 3.3.2).

По всей вероятности достаточно низкое содержание дискоцитов является пограничным состоянием, способным поддерживать гомеостаз клеточного пула эритропоэза.

Показатели трансформации эритроцитов при воздействии тяжелых металлов *in vitro*
в группах сравнения у женщин вне и во время беременности

	Группа сравнения вне беременности (n=31)			Группа сравнения во время беременности (n=119)		
	M±m	Min.- Max.	L Q- U Q	M±m	Min.- Max.	L Q- U Q
Диск. спонт.	62,13±1,26	51,0-80,0	58,0-66,0	55,67±0,72***	32,5-74,0	51,0-61,0
Zn	61,76 ± 1,42	51,0-80,0	58,0-66,0	55,56 ± 0,74***	33,0-71,0	51,5-60,8
Mn	59,94 ± 2,18	50,5-69,0	55,0-63,0	50,77 ± 0,90***/'''	37,0-65,0	47,0-56,5
Ni	55,37 ± 1,38 ^{ooo}	43,0-67,0	51,0-61,0	50,31 ± 0,73**/°oo	31,0-65,0	46,0-56,0
Pb	57,15 ± 1,53 ^{ooo}	45,0-69,5	52,0-64,0	51,58 ± 0,71***/°oo	26,0-67,0	48,3-56,0
Пер.ф. спонт.	36,65±1,19	20,0-46,0	33,0-41,0	42,53±0,72***	15,0-64,0	38,0-47,0
Zn	37,57 ± 1,40	20,0-48,0	33,0-42,0	43,11 ± 0,71***	29,0-65,0	38,0-46,5
Mn	38,56 ± 1,84	31,0-46,0	35,0-43,0	47,88 ± 0,84***	35,0-63,0	43,0-52,0
Ni	42,33 ± 1,15	33,0-53,0	37,0-46,0	47,53 ± 0,69***	32,0-64,0	43,0-52,0
Pb	41,20 ± 1,41	30,5-52,0	35,0-47,0	46,44 ± 0,69***	33,0-70,0	42,0-49,5
Дегенер. спонт.	1,22±0,29	0,0-5,0	0,0-2,0	1,89±0,23	0,0-16,0	0,0-2,5
Zn	0,93 ± 0,18	0,0-3,5	0,0-1,0	1,33 ± 0,15	0,0-9,0	0,0-2,0
Mn	1,50 ± 0,41	0,0-3,5	1,0-2,0	1,59 ± 0,31	0,0-11,0	0,0-2,0
Ni	2,27 ± 0,35	0,0-6,0	1,0-3,0	2,20 ± 0,23	0,0-12,0	0,5-3,0
Pb	1,74 ± 0,26	0,0-4,0	1,0-3,0	1,95 ± 0,19	0,0-9,0	0,8-3,0

Примечание. Достоверность различий

с группой сравнения во время беременности и вне беременности: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$;
с данными спонтанными (без действия микроэлементов) в каждой группе: °oo – $p < 0,001$.

Таблица 3.3.2

Показатели трансформации эритроцитов (%)
при воздействии тяжелых металлов *in vitro* у беременных женщин

	контр. (n=119)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Диск.	55,67±0,72	54,86±2,29	55,37±1,68	55,23±1,10	57,07±1,26
Zn	55,53 ± 0,725	56,79 ± 1,476	53,02 ± 1,871	54,04 ± 1,054	53,73 ± 1,384
Mn	50,77 ± 0,905	51,3 ± 2,095	50,37 ± 2,145	51,05 ± 1,513	47,73 ± 1,868
Ni	50,3 ± 0,704	51,62 ± 1,52	49,1 ± 1,649	48,89 ± 0,936	47,69 ± 1,693
Pb	51,57 ± 0,696	51,96 ± 1,651	49,24 ± 1,814	49,56 ± 1,029	48,73 ± 1,241
Пер.ф.	42,53±0,72	43,30±2,06	42,06±1,47	42,37±0,90	40,40±1,37
Zn	43,13 ± 0,686	41,79 ± 1,487	45,62 ± 1,828	44,63 ± 0,982	44,53 ± 1,291
Mn	47,88 ± 0,839	46 ± 2,387	47,38 ± 2,079	47,52 ± 1,469	49,82 ± 2,017
Ni	47,55 ± 0,667	45,38 ± 1,328	48,19 ± 1,704	49,02 ± 0,857	49,88 ± 1,664
Pb	46,48 ± 0,673	46,32 ± 1,4	48,52 ± 1,786	48,48 ± 0,944	47,97 ± 1,153
Дегенер.	1,89±0,23	1,84±0,46	2,57±0,50	2,40±0,50	2,52±0,52
Zn	1,34 ± 0,145	1,43 ± 0,441	1,4 ± 0,319	1,33 ± 0,166	1,73 ± 0,439
Mn	1,59 ± 0,306	2,7 ± 0,86	2,25 ± 0,496	1,43 ± 0,279	2,45 ± 0,676
Ni	2,18 ± 0,217	3,0 ± 1,008	2,76 ± 0,469	2,09 ± 0,206	2,27 ± 0,686
Pb	1,92 ± 0,186	1,71 ± 0,425	2,24 ± 0,39	1,96 ± 0,252	3,23 ± 0,735*

Примечание:

достоверность различий с группой сравнения: * - $p < 0,05$.

Снижение резервных способностей эритроцитов отражено в дисбалансе переходных форм клеток, достоверно выраженном при воздействии на них *in vitro* солями таких металлов как Zn, Mn, Ni, Pb . (табл. 3.3.3)

В условиях региона с дисбалансом микроэлементов в окружающей среде у беременных женщин, страдающих анемическими состояниями, выявлены изменения в виде клеточной патологии эритроцитарного пула гемопоэза (Рис. 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3).

Таблица 3.3.3

Содержание переходных форм эритроцитов при воздействии
тяжелых металлов *in vitro* у беременных женщин

	контр. (n=119)	ЛАС (n=48)	САА (n=94)	ЛДЖ (n=115)	ЖДА (n=105)
	M±m	M±m	M±m	M±m	M±m
Сф-ды	36,13±0,77	34,27±1,52	31,71±1,46**	35,11±1,04	31,36±1,85*
LQ-UQ	32 - 41,5	29 - 38	26 - 37,5	31,25 - 41,5	28 - 37
Zn	38,44 ± 0,71	38 ± 1,367	37,1 ± 1,478	39,29 ± 0,887	35,87 ± 1,859
LQ-UQ	34 - 42	34 - 41	32 - 43	35 - 43	32 - 42
Mn	41,6 ± 1,1	39 ± 1,183	36,75 ± 1,767*	39,81 ± 1,593	38,64 ± 1,899
LQ-UQ	37 - 47	38 - 40	31 - 43,5	37 - 44	34 - 43
Ni	42,29 ± 0,748	40,62 ± 1,504	39 ± 1,621	43,22 ± 0,824	39,5 ± 2,006
LQ-UQ	38 - 47	36 - 45	36 - 44	41 - 46	36 - 45
Pb	41,21 ± 0,649	40,82 ± 0,925	39 ± 1,438	42,08 ± 0,795	39,57 ± 1,325
LQ-UQ	38 - 45	38 - 44	32 - 45	40 - 44	36,5 - 42
Эх.	3,88±0,42	5,30±1,72	5,69±0,99*	4,70±0,71	3,07±0,67
LQ-UQ	1 - 4	1 - 9	1 - 8,5	1 - 6,5	1 - 5
Zn	3,26 ± 0,374	2,71 ± 0,997	5,14 ± 1,536	3,41 ± 0,464	3,93 ± 1,089
LQ-UQ	1 - 4	1 - 2	1 - 5	1 - 5	1 - 5
Mn	3,04 ± 0,583	3,6 ± 1,939	5,72 ± 2,048	4,19 ± 1,151	3,55 ± 0,928
LQ-UQ	0 - 4	0 - 6	1 - 6	0,5 - 7	1 - 6
Ni	3,56 ± 0,414	3,54 ± 1,279	5,81 ± 1,325*	3,9 ± 0,649	4,62 ± 1,366
LQ-UQ	1 - 4	1 - 2	1 - 7	1 - 5	1 - 5
Pb	3,48 ± 0,418	3,43 ± 1,171	6,29 ± 1,78*	4,05 ± 0,606	4,2 ± 1,126
LQ-UQ	1 - 4	0 - 5	1 - 7	1 - 5	1 - 5
Стом.	2,52±0,34	3,73±1,47	4,66±0,83**	2,58±0,38	6,02±1,01***
LQ-UQ	0 - 3	0 - 3,5	1 - 7,5	1 - 3	1 - 8
Zn	1,44 ± 0,198	1,07 ± 0,519	3,19 ± 0,732**	1,63 ± 0,314	4,73 ± 1,3***
LQ-UQ	0 - 2	0 - 1	1 - 4	0 - 2	1 - 9
Mn	3,22 ± 0,542	3,4 ± 2,182	4,91 ± 1,033	3,52 ± 0,559	7,64 ± 1,754**
LQ-UQ	1 - 5	1 - 2	2 - 6,5	1 - 6	4 - 12
Ni	1,71 ± 0,265	1,23 ± 0,455	3,43 ± 0,699**	1,94 ± 0,338	5,77 ± 1,945***
LQ-UQ	0 - 2	0 - 2	1 - 6	0 - 3	1 - 7
Pb	1,79 ± 0,273	2,07 ± 0,539	3,24 ± 0,64*	2,35 ± 0,463	4,2 ± 0,962**
LQ-UQ	0 - 2	0 - 3	1 - 6	0 - 4	2 - 7

Примечание: достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

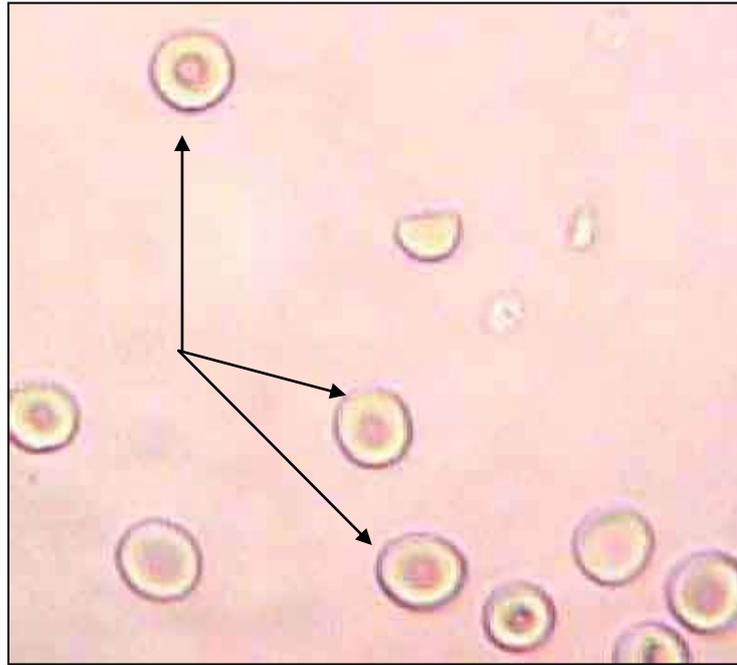


Рис. 3.3.1 Периферическая кровь. Дискоциты, ув. х 900.

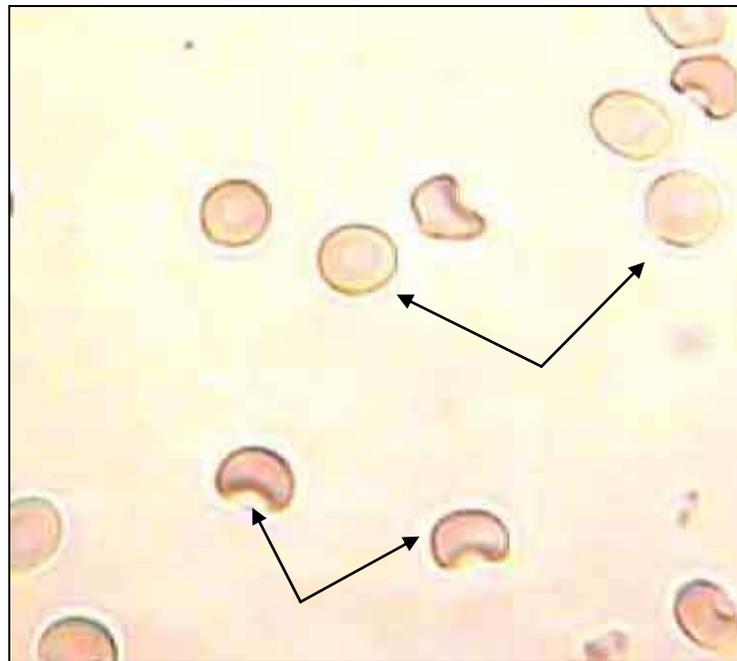


Рис. 3.3.2 Периферическая кровь. Железодефицитная анемия. Преобладание стоматоцитов (1) и сфероцитов (2) при воздействии солей свинца *in vitro*, ув. х 900.

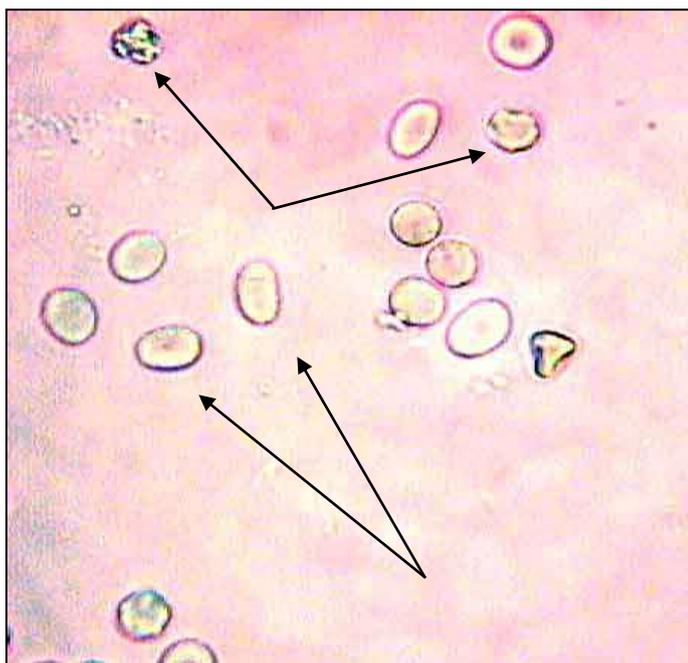


Рис. 3.3.3 Периферическая кровь. Сидероахрестическая анемия. Преобладание эхиноцитов (1) и овалоцитов (2) при воздействии солей свинца *in vitro*, ув. x 900.

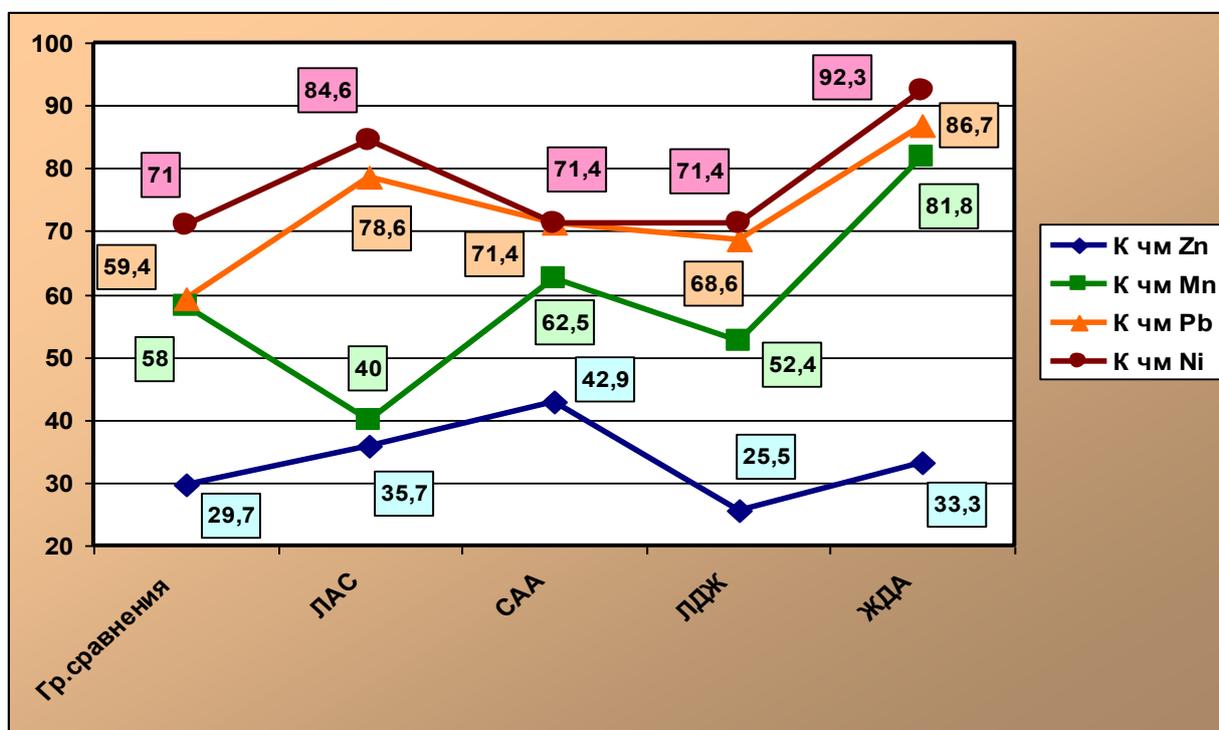


Рис. 3.3.4 Показатели коэффициента повышенной чувствительности эритроцитов к тяжелым металлам у беременных женщин (%)

Суммарным итогом чувствительности клеточных мембран эритроцитов явился коэффициент чувствительности (Рис.3.3.4). Повышенная чувствительность их мембран более выражена к свинцу и никелю, микроэлементам, относящимся к группе токсических. Несмотря на свою эссенциальность, количество женщин с повышенным коэффициентом чувствительность к марганцу также достаточно велика, особенно при ЖДА (81,8%).

Таким образом, определение коэффициента чувствительности эритроцитов к тяжелым металлам позволило доказать участие некоторых микроэлементов в формировании анемических состояний, расширить диагностические возможности и обосновать дополнительные пути коррекции выявленных нарушений.

ГЛАВА 4. СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ И АНЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Установлено, что реакция организма в ответ на действие экстремальных факторов на молекулярном уровне характеризуется усилением процессов окисления целого ряда субстратов. В ходе ферментативных и неферментативных реакций образуются промежуточные по степени восстановленности вещества – активные кислородные метаболиты (АКМ): радикальной и нерадикальной природы [1].

Согласно предложенной Владимировым Ю.А. классификации [45, 46, 47] свободные радикалы можно разделить на природные и чужеродные. Среди природных выделены первичные (природные), вторичные (повреждающие) и третичные радикалы (антиоксиданты). Суммируя данные ряда авторов и подтверждая подобное разделение [32], было отмечено, что в тканях организма осуществляются 3 типа процессов образования свободных радикалов: первичное инициирование, обусловленное факторами окружающей среды и внешними воздействиями, происходящее непрерывно; вторичное инициирование (повреждающие), связанное с цепным свободнорадикальным окислением жирных кислот фосфолипидов клеточных мембран (перекисное окисление

липидов – ПОЛ), и ферментативное инициирование [45, 46, 47]. Инициатором цепного ПОЛ служат свободные радикалы, образующиеся в процессе первичного или ферментативного инициирования. Под действием ионов металлов переменной валентности, в первую очередь Fe^{2+} , Pb^{2+} образуются вторичные свободные радикалы, такие как радикал гидроксила и липидов, которые оказывают разрушительное действие на клеточные структуры [45, 46, 47, 141].

Одним из возможных путей образования свободных радикалов состоит в одноэлектронном восстановлении молекулярного кислорода ионами Fe^{2+} с образованием пергидроксильного радикала. Гемоглобин, который легко окисляется в метгемоглобин с образованием супероксидных анион-радикалов, может быть непосредственным источником АКМ крови.

СРО при достаточно низкой его интенсивности относится к нормальным метаболическим процессам. АКМ в малых концентрациях оказывают физиологическое действие и необходимы для регуляции проницаемости клеточных мембран, стабильности липопротеиновых комплексов. Важной физиологической функцией ПОЛ является обновление фосфолипидного состава мембран, индукция биоэнергетических процессов, активация ряда ферментов, регулирующих переключение метаболических путей клетки.

Длительная активация процессов СРО приводит к развитию синдрома липидной пероксидации, включающего повреждение мембранных липидов, строения и свойств гормонов, рецепторов, снижение ресинтеза АТФ, накопление продуктов перекисной денатурации липидов и белков. Избыток липидных перекисей нарушает физико-химическую структуру мембран клеток, ингибирует ферментативные системы и т.д. Подобные изменения происходят во всех клетках, в том числе и в эритроцитах.

Проявлению повышенной активности СРО в организме препятствует сложная многокомпонентная антиоксидантная

система. Данная система ингибирования аутоокисления в клетке состоит из неферментативного (водо- и жирорастворимые антиоксиданты небелковой природы) и ферментативного (СОД, ГПО, каталаза, оксиредуктазы и др.) звеньев защиты. К водорастворимым компонентам относятся низкомолекулярная небелковая тиолдисульфидная система на основе глутатиона, эрготионеина, аскорбата. Жирорастворимые антиоксиданты включают группу витамина Е, А, К, стероидные гормоны, полифенолы. В основе их действия лежат две системы ПОЛ: ферментативная и неферментативная (аскорбатзависимая), и неодинаковый путь восстановления железа. В ферментативной системе эту роль выполняет НАДФ-Н₂, а в аскорбатзависимой – аскорбат и глутатион.

Глутатион – важный фактор антиоксидантной защиты, присутствует в виде окисленной и восстановленной форм. Окисленной глутатион составляет 1/3 его общего количества, а нормальное соотношение восстановленного к окисленному глутатиону является важным показателем постоянства редокс-системы в клетке. Этот белок стимулирует клеточное деление, способствует транспорту аминокислот через мембраны. Основным механизмом антиоксидантного действия является «обрыв» свободно-радикальной реакции и реализуется рядом ферментов: селеносодержащей глутатион-пероксидазы, -редуктазы, -трансферазы. Особенностью всей системы глутатиона является ее зависимость от гексозомонофосфатного шунта в связи с работой НАДФ-Н₂. Глутатион принимает участие во всех основных процессах, связанных с сохранением клеточных мембран.

Патологические состояния, характеризующиеся усилением СРО, могут быть самостоятельными заболеваниями или, что чаще бывает, одним из патогенетических звеньев различных патологий [32]. Образование АКМ происходит тем более выражено, чем выше степень гипоксии. Результаты экспериментальных данных, полученные при моделировании пренатальной гипоксии у

беременных крыс [132] путем пребывания самок в барокамере и оценки процессов СРО методом ХМЛ, подтвердили взаимосвязь редокс-статуса и гипоксии. Анализ показателей продемонстрировал увеличение продукции АКМ, например, в тканях легких и миокарда у потомства. Активизировалось перекисное окисление липидов: увеличилась концентрация гидроперекисей липидов и ускорилось образование перекисных радикалов. Выявленные нарушения обусловлены ослаблением антиоксидантной антирадикальной защиты и снижением перекисной резистентности. Подобная динамика прессинга АКМ свидетельствует о формировании оксидативного стресса на органном уровне. Данные изменения были выявлены спустя 10 суток после последнего гипобарического воздействия. Из этого следует, что повреждающее действие пренатальной гипоксии не только не заканчивается после прекращения кислородного воздействия, а скорее «дает начало» изменениям биогенеза АКМ, которые продолжают разворачиваться еще длительный период.

Проведены работы по определению статуса СРО у женщин [1, 12, 14, 35, 67, 99, 136, 181] при физиологическом и осложненном течении беременности в крови и амниотической жидкости. Во II-III триместрах происходит умеренное повышение процессов СРО в плазме крови и эритроцитах беременной. При гестозах, развивающейся плацентарной недостаточности и гипотрофии плода отмечено увеличение интенсивности процессов ПОЛ в крови женщины на фоне снижения активности антиоксидантной защиты. При изучении системы мать-плацента-плод по клиническим и экспериментальным данным прослеживаются однонаправленные изменения. Интенсивность ПОЛ в ткани плаценты занимает промежуточное положение между таковой в крови матери и амниотической жидкости. При осложненном течении беременности установлено снижение активности преимущественно ферментативного звена АОЗ – витаминов E, A.

Результаты выполненных исследований в группах матерей с вирусными инфекциями (герпесной) и их новорожденных позволяют говорить о значительных нарушениях кинетики мембранассоциированных антиоксидантных ферментов (СОД). При этом высокая лабильность параметров ПОЛ четко отражает тяжесть процесса и может быть использована для прогноза заболевания. Обнаруженные изменения противорадикальной защиты у беременных с герпес-вирусной инфекцией, по-видимому, могут предопределять наличие тяжелой тканевой и гемической гипоксии и являться одной из причин развития анемии у их детей.

Главная патологическая роль АКМ – это окислительная деструкция белков, липидов, углеводов ДНК. Основным субстратом ПОЛ являются полиненасыщенные жирные кислоты, образующие липидный слой мембран клеток, чрезвычайно легко подвергающихся ферментативному и неферментативному окислению. Установлено [32, 209], что активация ПОЛ ведет к глубоким нарушениям мембранной архитектоники клеток. Это связано, прежде всего, с образованием межмолекулярных липид-липидных и липид-белковых «сшивок», что приводит к изменению физико-химических свойств липидного матрикса и проявляется снижением его текучести и повышением ригидности. Нарушается ориентация жирнокислотных остатков фосфолипидов, в результате чего в липидном слое мембран происходит образование перекисных кластеров – гидрофильных каналов, резко нарушающих проницаемость мембран и вызывающих изменение функций ионных насосов.

Эритроциты принимают участие в транспорте кислорода воздуха в ткани и тем самым в поддержании в организме процессов биологического окисления [106]. Мембрана клеток красной крови имеет классическое строение. Большую роль в сохранении формы и ее функциональной активности играют липиды [156, 209, 307]. Усиление ПОЛ в мембранах эритроцитов ведет к их повреждению, преждевременному разрушению и развитию анемии [42, 50].

Экологически обусловленная активация функций эритроцитов закономерно приводит к снижению средней продолжительности их жизни, так как высокий уровень траты энергетических ресурсов клетками сопровождается ускорением процессов старения и дегградации структур [3].

Для интегральной оценки процессов свободно-радикального окисления (СРО) использовался наиболее адекватный и чувствительный хемилюминесцентный метод (ХМЛ), который позволяет всесторонне оценить активность радикальных окислительных процессов с участием активных форм кислорода [22, 47, 149].

Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER». Исследовали спонтанную и индуцированную Fe^{2+} ХМЛ с определением светосуммы за 1 мин. спонтанной ХМЛ (S сп.), величина которой коррелирует с интенсивностью свободнорадикальных процессов; максимума быстрой вспышки (h) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; светосуммы за 2 мин. индуцированной ХМЛ (S инд.1), отражающую скорость образования перекисных радикалов. Кинетику ХМЛ, инициированную H_2O_2 в присутствии люминола анализировали по двум параметрам: максимуму свечения (H), указывающему на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению, и светосумме за 2 мин. ХМЛ (S инд.2), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной защиты. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мл сыворотки крови и выражали в относительных единицах. Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых ХМЛ выполняли с помощью встроенной программы «Finlab».

* *Примечание: лабораторные исследования выполнялись на базе биохимического отдела ЦНИЛ ДВГМУ (зав. д.м.н., проф. С.С.Тимошин).*

Одним из дополнительных биохимических показателей обеспеченности селена является метод определения концентрации

глутатиона в плазме крови. Принцип метода основан на определении восстановленного глутатиона йодноватокислым калием, который окисляет цистеин, входящий в состав данного фермента [56]. По формулам рассчитывались 3 фракции глутатиона (восстановленный, общий, окисленный).

4.1 ПОКАЗАТЕЛИ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ЦЕНТРА

При анемических состояниях важное место в определении химических элементов отводится железу. Прежде всего, такая необходимость вызвана решением вопросов лечения и профилактики препаратами железа. Необоснованное их назначение может привести к его избыточному количеству в организме или повышенной к нему чувствительности, способствовать патологическому усилению свободно-радикальных процессов (СРП) и нарушению клеточных мембран эритроцитов. Для уточнения более глубоких интимных механизмов развития анемических состояний, с учетом экологических особенностей окружающей среды, возникла необходимость в дополнительном обследовании женщин вне и во время беременности (табл. 4.1.1, Рис. 4.1.1).

У беременных женщин без каких-либо изменений со стороны красной крови и ферродинамики отмечено достоверное повышение интенсивности свободно-радикальных процессов $0,135 \pm 0,007$ отн.ед. ($p < 0,05$), скорости образования и накопления перекисных радикалов $0,29 \pm 0,013$ отн.ед. ($p < 0,05$), тенденция к повышению содержания гидроперекисей липидов $0,143 \pm 0,009$ отн.ед. ($p > 0,05$) по сравнению с показателями в группе женщин детородного возраста вне беременности.

Снижение значений $h_2 = 0,139 \pm 0,012$ отн.ед. свидетельствует о повышении потенциальной способности к перекисному окислению при беременности, а более высокие показатели $S_{ind.2} = 0,205 \pm 0,012$ отн.ед. – о сниженной активности антиоксидантной защиты в этой группе беременных женщин.

Таблица 4.1.1

Характеристика показателей СРП у беременных женщин при анемических состояниях

	Вне берем-ти	Беременные				
	Гр. сравн-я (n=18)	Гр. сравн-я (n=177)	ЛАС (n=51)	САА (n=102)	ЛДЖ (n=120)	ЖДА (n=98)
S sp	0,1058 ± 0,0095	0,135 ± 0,007*	0,176 ± 0,014*	0,174 ± 0,022*	0,21 ± 0,01***	0,27 ± 0,022***
Min.- Max.	0,052 – 0,217	0,07 – 0,44	0,12 - 0,29	0,12 - 0,32	0,11 - 0,34	0,22 - 0,33
L Q- U Q	0,082 – 0,119	0,1 - 0,15	0,14 - 0,19	0,13 - 0,2	0,17 - 0,24	0,22 - 0,31
S ind 1	0,2244 ± 0,0264	0,290 ± 0,013*	0,386 ± 0,035**	0,380 ± 0,045*	0,43 ± 0,021***	0,59 ± 0,039***
Min.- Max.	0,0153 – 0,515	0,16 - 0,9	0,25 - 0,67	0,25 - 0,69	0,24 - 0,7	0,47 - 0,69
L Q- U Q	0,152 – 0,270	0,24 - 0,33	0,32 - 0,43	0,28 - 0,43	0,32 - 0,49	0,54 - 0,63
h 1	0,1261 ± 0,0193	0,143 ± 0,009	0,173 ± 0,012	0,19 ± 0,022	0,21 ± 0,014***	0,32 ± 0,048***
Min.- Max.	0,04 – 0,37	0,05 - 0,55	0,12 - 0,25	0,1 - 0,32	0,13 - 0,38	0,21 - 0,47
L Q- U Q	0,08 – 0,13	0,11 - 0,15	0,14 - 0,21	0,14 - 0,23	0,15 - 0,25	0,23 - 0,37
h 2	0,1817 ± 0,0511	0,139 ± 0,012	0,169 ± 0,023	0,17 ± 0,029	0,24 ± 0,017***	0,29 ± 0,033***
Min.- Max.	0,01 – 0,92	0,04 - 0,77	0,09 - 0,32	0,09 - 0,37	0,09 - 0,48	0,22 - 0,41
L Q- U Q	0,07 – 0,25	0,09 - 0,17	0,11 - 0,22	0,11 - 0,22	0,15 - 0,29	0,25 - 0,32
S ind 2	0,1717 ± 0,0263	0,205 ± 0,012	0,277 ± 0,026*	0,29 ± 0,04*	0,33 ± 0,022***	0,49 ± 0,051***
Min.- Max.	0,084 – 0,469	0,1 - 0,73	0,15 - 0,5	0,14 - 0,52	0,17 - 0,66	0,3 - 0,62
L Q- U Q	0,11 – 0,168	0,15 - 0,22	0,23 - 0,3	0,22 - 0,35	0,26 - 0,41	0,48 - 0,52

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

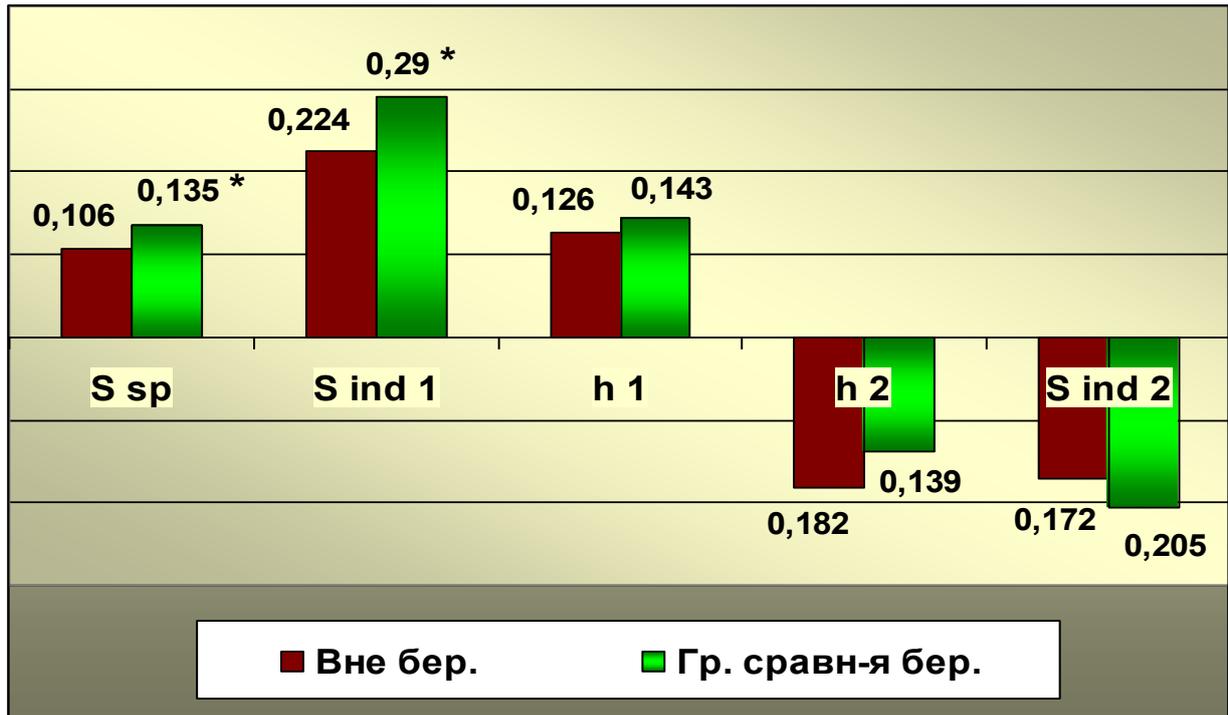


Рис. 4.1.1 Показатели свободно-радикальных процессов у женщин вне и во время беременности (отн. Ед.)

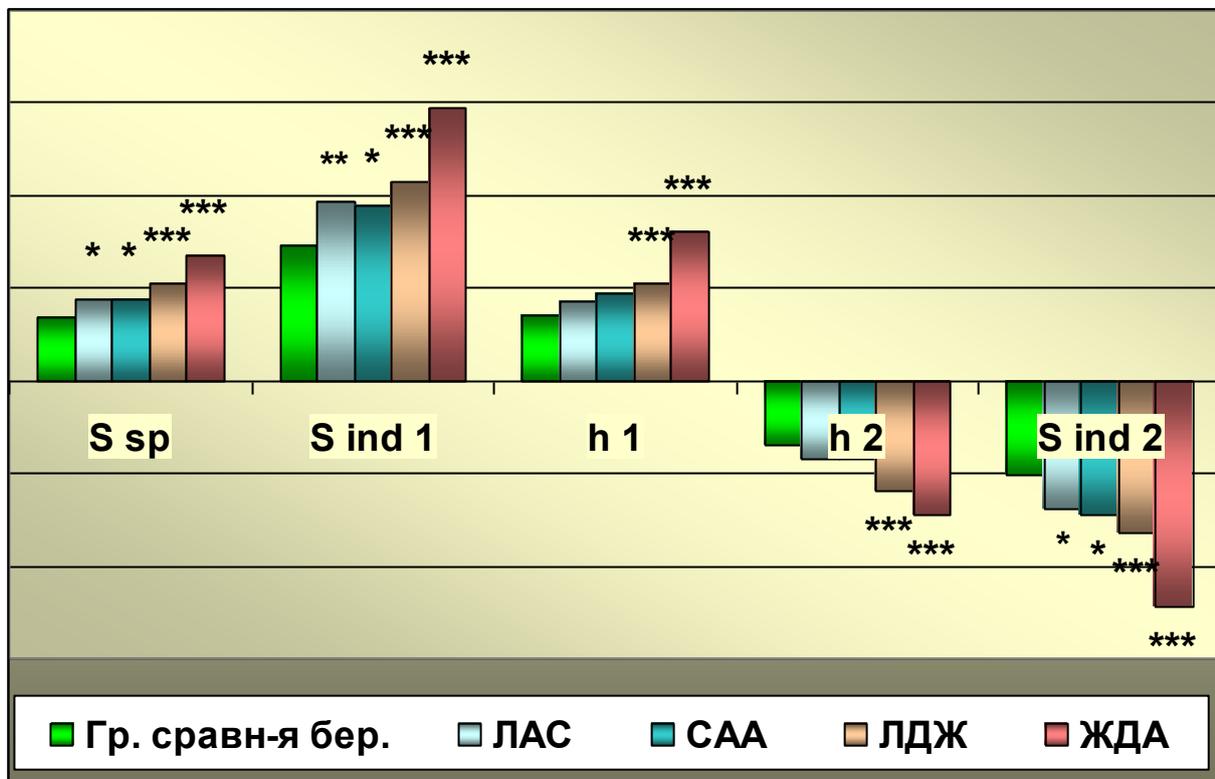


Рис. 4.1.2 Показатели свободно-радикальных процессов у беременных женщин с анемическими состояниями (отн. Ед.).

Статистически просчитанные данные максимальных, минимальных и квартельных размахов подтверждают вышеизложенные результаты. В дальнейшем проводился сравнительный анализ полученных данных при различных вариантах анемических состояний и группы беременных женщин без анемий (табл. 4.1.1, Рис. 4.1.2).

При обследовании определено, что у беременных с железонасыщенными формами анемических состояний достоверно повышены интенсивность свободно-радикальных процессов (ЛАС – $0,176 \pm 0,014$ отн.ед.; САА – $0,174 \pm 0,022$ отн.ед.) и скорость образования и накопления перекисных радикалов (ЛАС – $0,386 \pm 0,035$ отн.ед.; САА – $0,380 \pm 0,045$ отн.ед.).

Зарегистрировано значительное усиление данных процессов при железодефицитных анемиях скрытого (S sp= $0,21 \pm 0,01$ отн.ед. S ind 1= $0,43 \pm 0,021$ отн.ед.) и явного (S sp= $0,27 \pm 0,022$ отн.ед. S ind 1= $0,59 \pm 0,039$ отн.ед.) характера. Это сопровождалось достоверным увеличением содержания гидроперекисей липидов (ЛДЖ – $0,21 \pm 0,014$ отн.ед.; ЖДА - $0,32 \pm 0,048$ отн.ед.).

Повышение показателя h2 свидетельствовало о снижении резистентности к перекисному окислению в этих же группах беременных и максимально проявлялись при дефиците железа: $0,24 \pm 0,017$ отн.ед. ($p < 0,001$), $0,29 \pm 0,033$ отн.ед. ($p < 0,001$). Активация процессов СРО была ответной реакцией на достоверное снижение показателей активности антиоксидантной защиты при всех вариантах анемических состояний (ЛАС - $0,277 \pm 0,026$ отн.ед., САА – $0,29 \pm 0,04$ отн.ед.), особенно при дефиците железа (ЛДЖ – $0,33 \pm 0,022$ отн.ед., САА - $0,49 \pm 0,051$ отн.ед.).

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие связей преимущественно средней степени силы между исследуемыми показателями у беременных женщин группы сравнения. У них интенсивность свободно-радикальных процессов коррелировала с количеством дискоцитов при действии *in vitro* свинца ($r = -0,37$), переходных форм эритроцитов при действии цинка ($r = +0,31$), никеля - ($r = +0,3$), свинца ($r = +0,33$), с индексом

трансформации с данными металлами: цинком - ($r = +0,35$), никелем - ($r = +0,38$), свинцом ($r = +0,43$). Обратная достоверная связь отмечена с содержанием в сыворотке лития ($r = -0,31$), йода в цельной крови ($r = -0,31$), прямая связь с содержанием сывороточного марганца ($r = +0,28$). Скорость образования и накопления перекисных радикалов достоверно взаимосвязана подобными коэффициентами корреляции, что и предыдущий показатель, как по силе связей, так и по направленности. Возможное влияние содержания гидроперекисей липидов, подтвержденное корреляционным анализом, на состояние клеточных мембран эритроцитов по индексу трансформации представлено достоверными прямыми связями при дополнительном воздействии металлов: цинком - ($r = +0,3$), никелем - ($r = +0,3$), свинцом ($r = +0,3$), а также содержанием лития в сыворотке ($r = -0,33$) и форменных элементах крови ($r = +0,3$). Величина, характеризующая антиоксидантную активность, находилась во взаимоотношениях с индексами трансформации определяемых металлов в достоверной прямой связи средней интенсивности.

В группе беременных женщин с ЛАС теснота связей более выражена. Отмечены обратные сильные корреляционные связи между интенсивностью свободно-радикальных процессов и количеством стоматоцитов при воздействии цинка ($r = -0,8$), процентом общих сфероцитов ($r = -0,79$), содержанием лития в форменных элементах ($r = -0,7$), прямая связь с соотношением лития в форменных элементах и сыворотке ($r = +0,96$). Такие же связи выявлены между скоростью образования и накопления перекисных радикалов и количеством стоматоцитов при воздействии цинка ($r = -0,82$), общих сфероцитов ($r = -0,89$), прямая связь с соотношением лития в форменных элементах и сыворотке ($r = +0,98$). Показатель $h1$ коррелировал с йодом ($r = -0,63$) и соотношением лития в форменных элементах и сыворотке ($r = +0,98$). Активность АОЗ имела направленность и силу связей,

соответственно тем изменениям, которые характеризовали весь свободно-радикальный статус в группе с ЛАС.

Если в группе сравнения у беременных количество корреляционных связей было достаточно большим, у женщин с ЛАС коэффициентов корреляции стало меньше, но сила связей значительно больше, то при САА – их количество резко сократилось. Отмечены сильные прямые взаимоотношения между S_{sp} ($r = +0,92$), $S_{ind 1}$ ($r = +0,9$), $h1$ ($r = +0,9$), $S_{ind 2}$ ($r = +0,88$) и количеством эритроцитов при воздействии никеля. Получены корреляционные связи между потенциальной способностью к перекисному окислению и количеством переходных форм эритроцитов при воздействии свинца ($r = -0,83$), деструктивных форм клеток ($r = -0,81$), соотношением лития в форменных элементах и сыворотке ($r = +0,98$), содержанием окисленного глутатиона ($r = +0,83$), соотношением окисленного глутатиона к восстановленному ($r = +0,76$).

Проведенный корреляционный анализ в группе женщин с ЛДЖ также характеризуется меньшим количеством связей, чем в группе сравнения. Появились связи средней степени тесноты S_{sp} и $S_{ind 2}$ с количеством эритроцитов ($r = +0,38$), $S_{ind 2}$ и Hb ($r = +0,39$). Скорость образования и накопления радикалов перекисного характера коррелировала с количеством дискоцитов, переходными формами и индексом трансформации при воздействии *in vitro* Zn ($r = -0,39$, $r = +0,41$, $r = +0,38$ соответственно). Связь между активностью гидроперекисей липидов и ВЛ-протеидами подтверждается коэффициентом корреляции ($r = -0,39$). Определены взаимоотношения между перекисной резистентностью и количеством сфероцитов при воздействии Zn ($r = -0,36$), деструктивными формами эритроцитов при влиянии Ni ($r = +0,38$), содержанием ВЛ-протеидов ($r = -0,44$), соотношением лития в форменных элементах и сыворотке ($r = -0,82$), концентрацией восстановленного глутатиона ($r = -0,4$). По данным корреляции активность антиоксидантной антирадикальной защиты находится в прямой сильной зависимости от содержания селена в сыворотке

крови ($r= +0,99$), соотношения свинца в сыворотке и форменных элементах ($r= +0,98$), марганца в сыворотке крови ($r= +0,47$), а также соотношения в сыворотке и форменных элементах марганца ($r= +0,46$) и кобальта ($r= +0,55$).

В группе беременных женщин с ЖДА выявлена прямая сильная корреляция между интенсивностью генерации радикальных процессов и количеством деструктивных эритроцитов ($r= +0,88$). Скорость образования и накопления перекисных радикалов находится в прямой тесной корреляционной связи с коэффициентом чувствительности мембран к Ni ($r= +0,96$) и обратной связи с уровнем холестерина крови ($r= -0,89$). Определена обратная сильная связь между показателем концентрации гидроперекисей липидов (амплитуда h 1) и числом дискоцитов, подверженных воздействию Zn ($r= -0,97$), концентрацией кобальта в сыворотке крови ($r= -0,99$), прямой связью с количеством деструктивных эритроцитов *in vitro* со Pb ($r= +0,97$), с Ni ($r= +0,96$), индексом трансформации с Zn ($r= +0,98$). Оценены рассчитанные коэффициенты корреляции между показателями сниженной перекисной резистентности и данными характеристики качества мембран эритроцитов, которые представлены прямой сильной связью с количеством эхиноцитов ($r= +0,9$), стоматоцитов ($r= +0,9$), деструктивных ($r= +0,95$) и дегенеративных форм ($r= +0,96$) клеток красной крови. Выраженные нарушения АКМ-статуса при ЖДА обусловлены резким ослаблением антиоксидантной антирадикальной защиты, что представлено отсутствием достоверных корреляционных связей между показателями СРО и данными функционального состояния эритрона.

Нарушение глутатионового звена АОЗ обусловлено, с нашей точки зрения, прежде всего, недостатком эссенциального микроэлемента селена. В ранее представленных материалах было показано его снижение в сыворотке крови у 51-59 % беременных при САА и ЖДА, в форменных элементах более 90 % женщин. В связи с тем, что при беременности происходит усиление окислительно-восстановительных реакций, в том числе с

активацией образования радикалов, недостаточность элемента, по всей вероятности, способствовала снижению антиоксидантной защиты и еще более выраженной инициации СРП. Состояние глутатионового звена редокс-системы характеризуется функциональной недостаточностью (табл. 4.1.2, Рис. 4.1.3) и выражается в виде снижения общего $28,38 \pm 0,89$ мг% ($p < 0,05$), тенденции к снижению восстановленного $22,68 \pm 0,87$ мг% ($p > 0,05$) и окисленного $5,44 \pm 0,38$ мг% ($p > 0,05$) глутатиона.

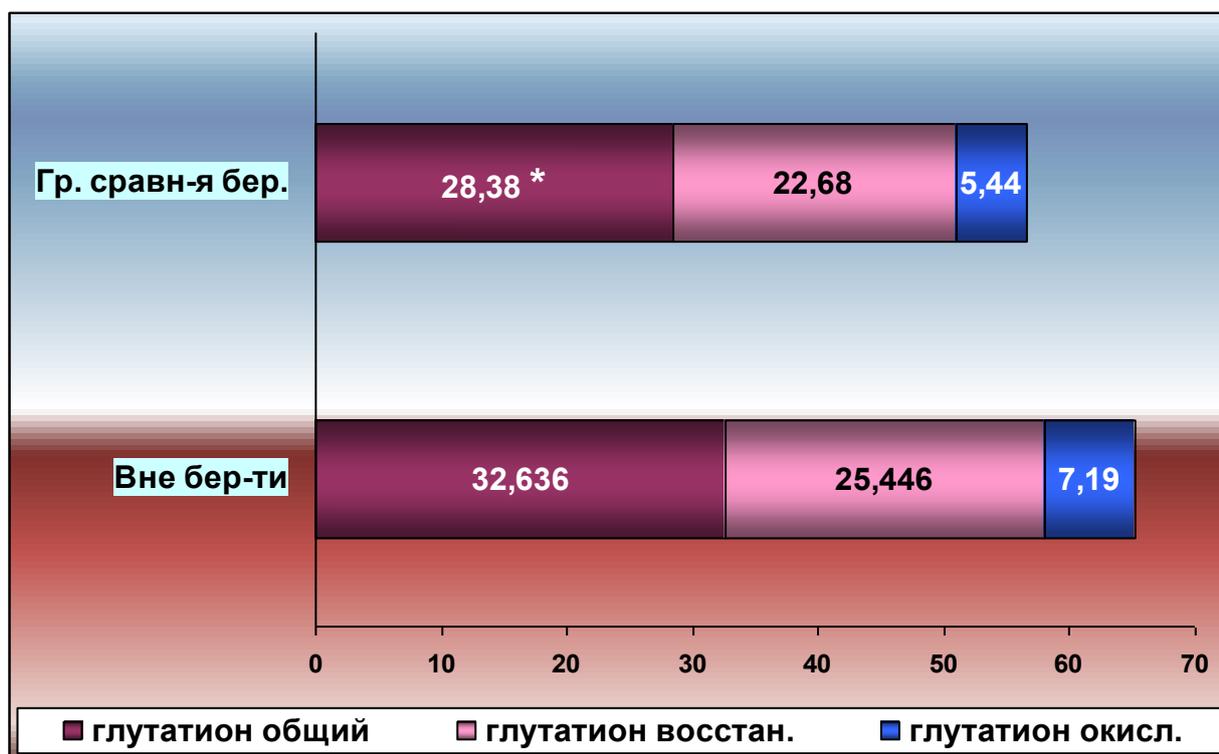


Рис. 4.1.3 Показатели глутатионового звена свободно-радикальных процессов у женщин вне и во время беременности (мг %).

Проведен анализ результатов оценки глутатионовой части АОЗ у беременных женщин при анемических состояниях (табл. 4.1.2, Рис. 4.1.4). Достоверно снижены общий и восстановленный глутатион при явных формах анемических состояний: САА гл.общ.= $23,01 \pm 1,48$ ($p < 0,01$), гл.вос.= $18,26 \pm 1,41$ ($p < 0,05$) и ЖДА гл.общ.= $21,23 \pm 1,238$ ($p < 0,001$), гл.вос.= $17,41 \pm 1,17$ ($p < 0,01$).

Таблица 4.1.2

Характеристика показателей глутатионового звена СРО у беременных женщин
при анемических состояниях

	Вне берем-ти	Беременные				
	Гр. сравн-я (n=23)	Гр. сравн-я (n=177)	ЛАС (n=51)	САА (n=102)	ЛДЖ (n=120)	ЖДА (n=98)
ГЛ.ОБЩ. МГ%	32,636 ± 2,096	28,38 ± 0,887*	24,77 ± 1,885	23,01 ± 1,476**	25,59 ± 0,849*	21,23 ± 1,238***
Min.- Max.	15,34 – 55,21	3 - 64,42	9,51 - 48,77	5,8 - 43,25	12,5 - 42,02	8,9 - 41,41
L Q- U Q	22,39 – 39,57	21,63 - 33,13	17,63 - 30,52	19,32 - 29,45	19,85 - 29,14	18,1 - 24,54
ГЛ.ВОС. МГ%	25,446 ± 1,538	22,68 ± 0,867	19,44 ± 1,407	18,26 ± 1,414*	20,84 ± 0,888	17,41 ± 1,17**
Min.- Max.	12,27 – 38,03	1,8 - 55,24	7,98 - 33,13	2,76 - 37,42	9,51 - 37,42	8,28 - 36,81
L Q- U Q	19,32 – 31,6	16,1 - 27,61	11,96 - 24,54	11,96 - 24,85	15,65 - 26,07	12,58 - 19,63
ГЛ.ОК. МГ%	7,190 ± 1,334	5,44 ± 0,375	5,07 ± 0,835	4,76 ± 0,683	5,04 ± 0,527	3,82 ± 0,385
Min.- Max.	0,92 – 27,6	0,3 - 16,88	0,31 - 17,17	0,31 - 18,1	0,3 - 20,55	0,61 - 7,06
L Q- U Q	3,07 – 8,29	1,84 - 7,63	1,53 - 7,21	1,53 - 6,14	2,14 - 6,75	2,14 - 4,91
ВОС/ОК	6,539 ± 1,532	10,17 ± 1,307	12,77 ± 3,158	12,73 ± 3,39	11,24 ± 1,838	7,2 ± 1,412
Min.- Max.	1,0004 – 37,0109	0,65 - 112,81	1,1 - 63,32	0,32 - 94	0,84 - 64,43	1,78 - 31,69
L Q- U Q	2,5011 – 7,5928	2,2 - 11,53	2,92 - 17,93	1,9 - 14,41	2,33 - 11,18	2,67 - 8

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

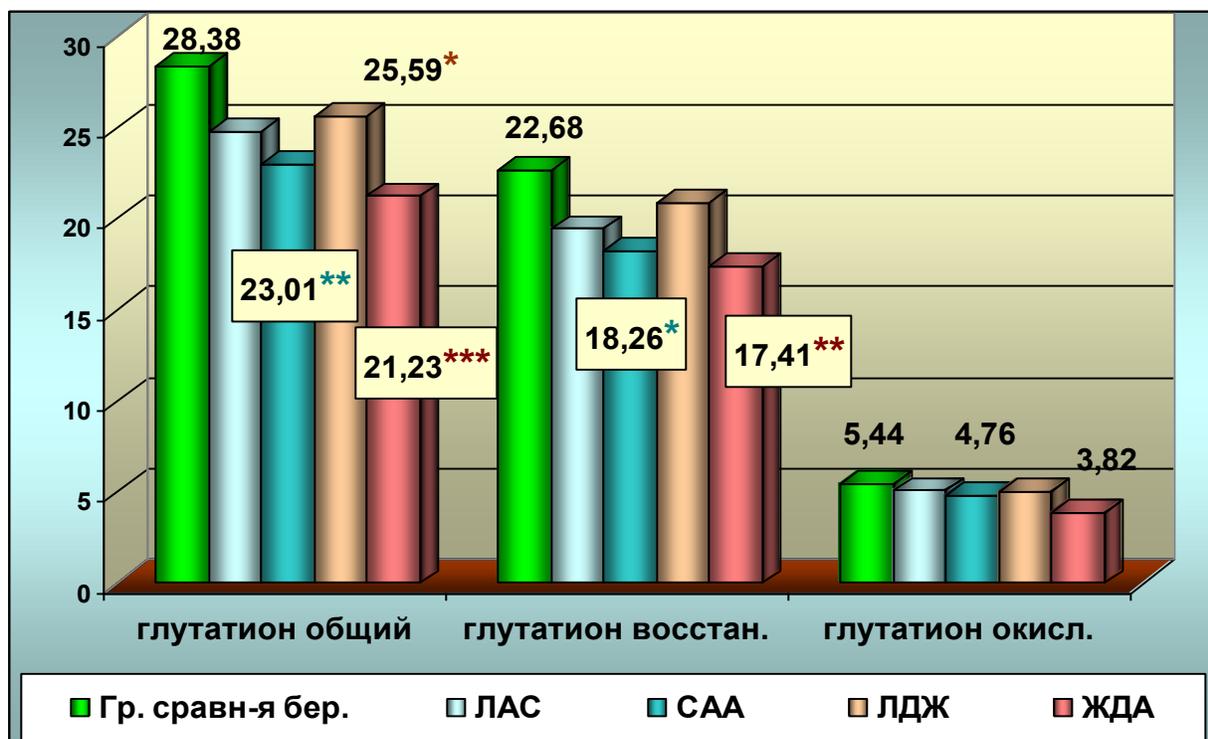


Рис. 4.1.4 Показатели глутатионового звена свободно-радикальных процессов у беременных женщин с анемическими состояниями (мг %).

Отмечалась тенденция к снижению при преанемиях показателей общего, восстановленного и окисленного глутатиона независимо от выраженности патологического процесса.

Статистическая обработка данных с использованием корреляционного анализа представлена следующими результатами. В группе сравнения беременных женщин величина коэффициентов корреляции находилась преимущественно в пределах 0,19-0,29, что соответствовало достоверной, но слабой степени связей.

Показатели общего и восстановленного глутатиона коррелировали с концентрацией сывороточного Fe, ЦП, средним объемом эритроцитов, средним содержанием Hb в эритроците, коэффициентом чувствительности мембран к Zn, Ni, Pb, ОЖСС, содержанием марганца в ферментных элементах.

Данные корреляционного анализа в группе беременных с ЛАС наиболее отчетливо показывают взаимоотношения глутатионового статуса с другими показателями. Выявлены корреляционные связи общего глутатиона с количеством дегенеративных (необратимых) форм эритроцитов ($r = +0,89$) и сфероцитов ($r = +0,88$) при воздействии марганца *in vitro*, соотношения марганца в сыворотке и форменных элементах крови ($r = +0,59$). Восстановленный глутатион коррелирует с числом эритроцитов ($r = -0,39$), средним содержанием Hb в эритроците ($r = +0,43$), коэффициентом чувствительности мембран к Mn ($r = +0,9$), количеством дегенеративных эритроцитов ($r = +0,91$) и сфероцитов ($r = +0,93$) под действием марганца. Определена связь между окисленным глутатионом и средним объемом эритроцитов ($r = -0,42$), средней концентрацией Hb ($r = +0,45$), числом дискоцитов ($r = +0,94$) и индексом трансформации ($r = -0,93$) при действии марганца, переходных форм эритроцитов ($r = -0,45$), марганцем в сыворотке крови ($r = +0,57$), его соотношения в форменных элементах ($r = +0,6$). Для оценки глутатионового статуса не менее важно соотношение восстановленного глутатиона к окисленному. Отмечена корреляционная связь данного соотношения с коэффициентом чувствительности мембран эритроцитов к Mn ($r = +0,92$) и количеством деструктивных форм при воздействии Mn *in vitro* ($r = -0,97$).

При САА общий глутатион коррелирует с коэффициентом чувствительности мембран эритроцитов к Mn ($r = +0,63$) и количеством дегенеративных форм при воздействии Mn *in vitro* ($r = -0,64$), с ОЖСС ($r = +0,36$), содержанием ВЛ-протеидов ($r = +0,4$), уровнем Cu ($r = +0,46$) и Pb ($r = +0,68$) в форменных элементах крови. Отмечена прямая средней силы связь показателя восстановленного глутатиона с числом сфероидов ($r = +0,52$), деструктивных форм эритроцитов ($r = +0,55$) при воздействии Ni, Pb ($r = +0,59$), концентрацией Cu ($r = +0,46$) и Pb ($r = +0,69$) в форменных элементах крови, сильная обратная связь с соотношением Li в форменных

элементах и сыворотке крови ($r = -0,89$). Определены коэффициенты корреляции данных окисленного глутатиона и показателей трансформации эритроцитов: количества стоматоцитов ($r = +0,49$), эхиноцитов при воздействии Ni ($r = +0,52$), деструктивных форм эритроцитов при воздействии Ni ($r = -0,56$) и Pb ($r = -0,68$).

У беременных женщин группы ЛДЖ достоверные корреляционные взаимосвязи выявлены между общим глутатионом и диаметром эритроцитов ($r = +0,75$), ОЖСС ($r = +0,33$), селеном в сыворотке крови ($r = -0,75$), соотношением содержания Pb в сыворотке и форменных элементах крови ($r = -0,75$). Восстановленный глутатион коррелировал с количеством дискоцитов ($r = +0,54$), переходных форм эритроцитов ($r = +0,51$) и индекса трансформации ($r = +0,56$) при воздействии Mn, ОЖСС ($r = +0,3$).

При явном дефиците железа (ЖДА) достоверных корреляционных связей между исследуемыми показателями и СРО значительно меньше. Отмечена обратная средней силы связь общего глутатиона и содержания Mn в сыворотке крови ($r = -0,49$), его соотношения в сыворотке и форменных элементах ($r = -0,75$); прямая связь восстановленного глутатиона и концентрации ВЛ-протеидов ($r = +0,4$), связь между окисленным глутатионом и количеством дискоцитов ($r = -0,89$), переходных форм эритроцитов ($r = +0,9$), коэффициентом чувствительности мембран эритроцитов ($r = -0,81$), индексом трансформации ($r = +0,88$) при воздействии Mn *in vitro*, содержанием Cu в сыворотке ($r = -0,43$), йодидов в цельной крови ($r = +0,42$).

Таким образом, выявленное усиление свободно-радикальных процессов в 1,2-1,4 раза при ЖНС, в 1,5-2,4 раза при ЖДС у беременных женщин на фоне имеющегося микроэлементного дисбаланса и дислипидемии приводит к снижению перекисной резистентности клеток и активности антиоксидантной антирадикальной защиты, в том числе глутатионовой редокс-системы. Проведенный корреляционный анализ показал достоверную связь

процессов СРО и состояния клеточных мембран эритроцитов, подчеркивая важную роль нарушения биогенеза АКМ в формировании анемических состояний у беременных женщин, проживающих в условиях Приамурского региона.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ДЕФИЦИТНЫХ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

В последнее время и в России, и за рубежом при оценке эффективности лечения стало общепризнанным требование доказательств эффекта в ходе исследований, то есть использование принципов доказательной фармакотерапии. В узком смысле «доказательная медицина» (Evidence-based medicine) – это способ (разновидность) медицинской практики, когда врач применяет в ведении пациента только те методы, полезность которых доказана в доброкачественных исследованиях. Основным требованием являются наиболее научно обоснованный способ получения достоверных результатов. При их проведении используются методы контроля, позволяющие получать объективные данные [48]. Для оценки эффективности, необходимо уточнить некоторые понятия. Эффективность – это относительный эффект, результативность процесса, операции, проекта, определяемые как отношение эффекта, результата к затратам, расходам, обусловившим, обеспечившим его получение [198]. С учетом этого, эффективность в целом (общую) для медицинских исследований можно представить в виде формулы:

Эффективность общая = Эффективность потребления блага +

Эффективность экономическая + Эффективность социальная

Эффективность потребления блага (продукции, услуг и т.п.)

[effective-ness of consumption] – это мера использования полезных свойств потребляемых благ в процессе их потребления.

Эффективность непроизводственного потребления (в нашем случае личного) оценивается по уровню затрат, производимых в процессе потребления (например, диагностика и т. д.), и по степени использования потребляемых продуктов (например, усвоения питательных или лекарственных веществ), т.е. в применении к медицинской практике речь идет о клинической эффективности [137].

Эффективность экономическая (в медицинском понятии – фармако-экономическая) – частный случай эффективности; может трактоваться двояко и в том числе, как способность системы (не только экономической) в процессе ее функционирования производить экономический эффект и действительное создание такого эффекта. При прочих равных условиях, чем больше экономический эффект (или результаты) и меньше примененные для этого ресурсы, тем выше эффективность системы. Уровень эффективности – важнейшая характеристика качества системы и качества решений (действий), изменяющих ее [137]. Наряду с клинической эффективностью, эффективность затрат в современных условиях является важнейшей характеристикой стратегии лечения. Ее оценка предполагает осуществление взаимосвязанного учета результатов вмешательства (диагностика, лечение) и затрат на его выполнение. Согласно стандартам [58, 277] фармако-экономическая эффективность оценивается по коэффициенту (К), вычисляемому по формуле:

$$K = \text{стоимость лечения} / \text{клинический эффект лечения.}$$

Эффективность социальная – сложная, многофункциональная система связей, опосредующая достижение конечной цели любой формы организации общественного производства – удовлетворение потребностей людей, развитие человека. Обобщающие показатели: уровень и качество жизни населения, продолжительность его жизни, уровень благосостояния, уровень дифференциации доходов и др. [289].

Комплексное использование всех видов оценки эффективности проводимого лечения позволит более доказательно представить предложенные схемы лечения.

Оценка эффективности проводилась на принципах доказательной медицины. Одним из ключевых моментов таких исследований является их достоверность и использование совокупности методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов.

5.1 ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Нами проведена статистическая обработка и анализ эффективности комплексного лечения у 408 беременных женщин с различными формами анемических состояний. Критерием включения беременной женщины в когорту служило динамическое наблюдение в течение всей беременности. Женщины обследовались 2-4 раза в зависимости от срока постановки на учет. В диагностике анемий кроме гематологических показателей (основным являлся Hb) решающее значение имели показатели ферродинамики: сывороточное железо и ферритин, вспомогательными – ОЖСС и КНТ. Только при таком индивидуальном подходе у каждой беременной был подтвержден или снят диагноз анемического состояния и назначено патогенетически обоснованное лечение.

Решение вопроса о комплексной оценке эффективности лечения обычными методами у беременных женщин достаточно сложное. Это связано с тем, что при длительном (при ранней явке в 6-12 недель) до 7-8 месяцев и регулярном (2-4 раза) динамическом наблюдении могут изменяться результаты начатого лечения, варианты анемических состояний, требующих коррекции терапии. Ранний и своевременный диагноз и, по возможности, надлежащее лечение анемических состояний во время беременности может оказать самое положительное действие на организм матери, плода и будущего ребенка. Следовательно, конечной целью всех мероприятий является

улучшение качества здоровья рожденных младенцев. Кроме того, по мнению некоторых авторов [203], не корректно пользоваться, как сейчас часто делается, вычислением средних данных, поскольку нет их нормального распределения. В связи с выше изложенным появилась необходимость в суммарном коэффициенте, который бы включал функциональные изменения эритрона, т.е. диагноз по 3-м основным параметрам с учетом проводимого лечения за весь период беременности. Для такой оценки эффективности рекомендуемых нами определенных комплексов препаратов, используемых при различных формах анемических состояний беременных женщин, был разработан и введен интегральный бальный показатель (ИБП).

Эффективность лечения оценивалась по 5 уровням: отрицательный результат более и менее выраженный, нейтральный результат (лечение без какого-либо эффекта), положительный эффект: улучшение и нормализация показателей. Общая картина представлена в таблице 5.1.1, Рис.5.1.1, из которой следует, что положительный результат от полученного комплексного лечения соответствующего диагнозу, наблюдался у 53,6% женщин и достоверно отличался от группы беременных не получавших данные комплексы - 11,4%.

Средний ИБП в первом случае составил $+ 0,64 \pm 0,06$, во втором – он был отрицательным $- 0,69 \pm 0,21$ ($< 0,001$).

При анализе эффективности проводимого лечения крайне важен выбор терапии сравнения. Чаще всего используется так называемая "традиционная" терапия или в качестве терапии сравнения используется плацебо, несмотря на наличие реальных альтернатив.

Таблица 5.1.1

Оценка общей эффективности лечения анемических состояний у беременных женщин за весь период гестации, получавших и не получавших комплексную терапию (%)

Эффективность лечения		Получали комплекс n=382			Не получали комплекс n=26		
		n	%	%	n	%	%
Отрицательный результат	Более выраженный	12	3,1	19,6	4	15,4***	73,1***
	Менее выраженный	63	16,5		15	57,7***	
Нейтральный результат		102	26,7		4	15,4***	
Положительный результат	Улучшение	78	20,4	53,6	1	3,8***	11,4***
	Нормализация	127	33,2		2	7,6***	
Средний ИБП		+ 0,64±0,06			- 0,69±0,21***		

Примечание. *** $p < 0,001$ - достоверность различий с группой получавших и не получавших комплексную терапию



Рис. 5.1.1 Оценка клинической эффективности лечения анемических состояний у беременных женщин за весь период гестации, получавших и не получавших комплексную терапию (%)

Что касается лечебных мероприятий у беременных с какой-либо патологией, в том числе и с анемическими состояниями, сознательное формирование группы сравнения, заведомо предполагающее более низкую эффективность терапии либо ее отсутствие, не представляется возможным с этических позиций. В связи с этим, группа сравнения при наших исследованиях невелика по численности. В нее вошли беременные, поставленные на учет в ранние сроки и также наблюдавшиеся в течение беременности, но не принимавшие предлагаемые нами комплексы по различным причинам (отказ от приема 2 и более препаратов, необходимости систематического приема лекарств и другие причины) или периодически употребляли доступные поливитамины для беременных.

Используя доктрину доказательной фармакотерапии, суть которой заключается в научном обосновании когортного подхода к диагностике и лечению патологических состояний, обследованные нами женщины были разделены на группы в зависимости от диагноза и получаемого лечения. Первую группу (ЖДС – железодефицитные состояния) составили беременные с дефицитом железа (скрытого и явного), выявленного в течение всего периода гестации. Комплекс терапии состоял из обязательного приема препаратов железа, фолиевой кислоты, препаратов йода (йодомарин), селена (неоселен, нейтральный). Критерии соответствия уровню доказательной медицины свидетельствуют, что именно суточные дозы микроэлементов являются универсальными настройщиками дезинтоксикационной и антиоксидантной систем организма и действуют по принципу синергизма. Поэтому дозы коррекции недостаточности микроэлементов соответствовали суточным потребностям организма: йод – 200 мкг, селена 100 мкг. Во вторую группу (ЖНС – железонасыщенные состояния) вошли беременные с анемическими состояниями сидероахрестического характера (истинные анемии – САА и преданемии – ЛАС). Вторая группа получала лечение в виде витаминно-энергетического комплекса

(витамины группы В, фолиевая кислота) и дополнительного приема препаратов йода и селена. В третью группу (смешанную) вошли беременные, у которых за весь период гестации были диагностированы и ЖДС, и ЖНС. Лечение назначалось соответственно выявленным нарушениям со стороны гемограммы и ферродинамики.

Эффективность лечения оценивалась также по 5 уровням с расчетом ИБП (табл. 5.1.2). Представленные данные свидетельствуют, что проводимое комплексное лечение при железонасыщенных анемических состояниях эффективно в 77,1% (улучшение и нормализация клинико-лабораторных показателей), у женщин, не получавших подобный комплекс, процент положительных результатов равен 11,1% ($p < 0,001$).

Таблица 5.1.2

Оценка эффективности лечения различных форм анемических состояний у беременных женщин за весь период гестации, получавших и не получавших комплексную терапию (%)

Эффективность лечения		ЖНС n=57		ЖДС n=197		Смешанная группа ЖНС + ЖДС n=135	
		Получали n=48	Не получали n=9	Получали n=184	Не получали n=13	Получали n=131	Не получали n=4
Отрицательный результат	Более выраж-й	4,2	44,4	2,2	0	4,6	0
	Менее выраж-й	6,25	11,1	27,2	84,6	7,6	75,0
Нейтральный результат		12,5	33,3	23,3	7,7	40,5	0
Положительный результат	Улучш-е	2,1	0	16,3	0	35,9	25,0
	Норм-ция	75,0	11,1	31,0	7,7	11,4	0
Средний ИБП		1,38±0,17	-0,78± 0,46**	0,47±0,09	-0,69± 0,24**	0,42±0,08	-0,5± 0,5*

Примечание. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ – достоверность различий с группой получавших и не получавших комплексную терапию

При железодефицитных состояниях и в 3-ей группе эффективность лечения соответственно выявленным нарушениям по тем же оценкам отмечена в 47,3% случаев. В группе беременных отказавшихся от приема препаратов положительный результат зафиксирован только у 7,7% случаев ($p < 0,001$) при ЖДС и у 25,0% ($p < 0,05$) в 3-ей группе. Средние величины ИБП достоверно отличались в группе получавших предложенные нами схемы и не получавших их как при ЖНС: $1,38 \pm 0,17$ и $-0,78 \pm 0,46$ ($p < 0,01$); ЖДС: $0,47 \pm 0,09$ и $-0,69 \pm 0,24$ ($p < 0,01$), так и при сочетании той и другой форм анемических состояний $0,42 \pm 0,08$ и $-0,5 \pm 0,5^*$ ($p < 0,05$).

В связи с выше изложенным, клиническую эффективность предлагаемых нами схем лечения анемических состояний у беременных следует считать доказанной.

Однако факт проживания наблюдаемых женщин в йоддефицитном регионе, выявленный дефицит йода у 91,6% беременных женщин, еще раз позволил доказать полиэтиологичность развития анемических состояний в условиях конкретной экосистемы и отнести их к группе ЙДС, а также показал необходимость поиска новых обоснованных дополнительных методов коррекции выявленных нарушений.

Существуют различные способы лечения ЙДС, основой которых является назначение препаратов йода и его содержащих [129, 175, 188, 282, 286].

Нами использовался новый диетический (лечебно-профилактический) продукт из дальневосточной морской капусты «Ламифарэн», содержащий биологически активный йод. Продукт разработан и изготовлен из бурых водорослей *Laminaria Japonica* с использованием уникальной низкотемпературной технологии (Патент на изобретение № 2230464) СПК РК «Простор» (г. Советская Гавань, Хабаровский край). Разрешен к применению СЭС (Санитарно-эпидемиологическое заключение № 77.99.02.928.Д.006922.09.03 от 22.09.2003 г.).

Оценку эффективности лечения ЙДС осуществляли в двух группах беременных женщин. Первая группа включала 86 беременных, получавших комплексное лечение, соответствующее форме анемического состояния, препарат «Калия йодид – 200» (фармацевтическая компания «Берлин-Хеми») и дополнительно йодсодержащий лечебно-профилактический продукт «Ламифарэн». Вторая группа состояла из 65 беременных, также получала комплексное лечение в зависимости от анемии и только препарат «Калия йодид – 200». Контроль коррекции осуществляли путем определения активности йодидов в цельной крови методом прямой потенциометрии. В норме эти показатели составляют 20-50 мкмоль/л. Комплексное клинико-лабораторное обследование проводили при постановке на учет в женскую консультацию в ранние сроки и в динамике в 16-24, 28-32, 34-38 недель беременности.

Каждая группа была разделена на подгруппы: контрольная, анемические состояния с дефицитом железа и без дефицита железа (табл. 5.1.3).

Таблица 5.1.3

Динамика содержания йодидов крови (мкмоль/л)
у беременных женщин до и после приема «Ламифарэна»

		Контрольная подгруппа (n=59)	Анемические состояния	
			с дефицитом железа (n=55)	без дефицита железа (n=37)
1 группа n=86	До лечения	17,21±2,51	14,24±2,16	12,71±2,36
	После лечения	19,03±4,99	21,17±2,52*	16,84±3,44
2 группа n=65	До лечения	17,32±2,08	11,97±1,96	12,32±2,23
	После лечения	9,47±2,58*	13,23±4,72	6,15±1,79*

Примечание: * - $p < 0,05$ – достоверные различия до и после лечения.

В контрольной подгруппе при получении «Ламифарэна» отмечалось приближение содержания йодидов крови к нижней границе нормы. У женщин данной подгруппы, не получавших продукт, зарегистрировано резкое снижение показателей: с $17,32 \pm 2,08$ до $9,47 \pm 2,58$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

При анемических состояниях, сопровождающихся дефицитом железа, при дополнительном назначении «Ламифарэна» показатели йодидов крови соответствовали нормам: до лечения $14,24 \pm 2,16$ и после лечения $21,17 \pm 4,52$ мкмоль/л ($p < 0,05$). При отсутствии лечебно-профилактического продукта в комплексе лечения, недостаток йода в цельной крови компенсировался незначительно: $11,97 \pm 1,96$ и $13,23 \pm 4,72$ мкмоль/л ($p > 0,05$).

В подгруппе с анемическими состояниями сидероахрестического характера при дополнительном получении «Ламифарэна» отмечалось увеличение йодидов крови до $16,84 \pm 3,44$ мкмоль/л ($p > 0,05$). При приеме только препарат «Калия йодид – 200» выявлено снижение показателей в 2 раза: $12,32 \pm 2,23$ и $6,15 \pm 1,79$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Опираясь на проведенные исследования по назначению диетического (лечебно-профилактического) йодсодержащего продукта «Ламифарэн» дополнительно к препаратам, содержащим йодид калия, необходимо сказать, что недостаток йода в крови не зависит от длительности проживания в йоддефицитном регионе. Назначение суточной потребности йода в виде препарата «Калия йодид – 200» (фармацевтическая компания «Берлин-Хеми») в условиях таких провинций не решает полностью вопрос достаточного восполнения дефицита йода у населения, особенно у беременных женщин. Более эффективно проводить комплексное лечение ЙДС препаратами йода и лечебно-профилактического йодсодержащего продукта «Ламифарэн».

Пример 1. Беременная Б., 29 лет, (тематическая карта беременной № 115), встала на учет в женскую консультацию при сроке беременности 25-26 недель. Настоящая беременность – вторая.

Женщина относится к третьему поколению, проживающему в Хабаровском крае. Из экстрагенитальных заболеваний отмечается вегето-сосудистая дистония по смешанному типу, хронический пиелонефрит, период ремиссии. Проведенное первичное клинико-лабораторное обследование позволило выявить железодефицитную анемию (ЖДА), легкой степени. Показатели йодидов крови были нормальными – 22,4 мкмоль/л. Беременная получала базисную терапию по лечению ЖДА и суточную потребность йода в виде препарата «Калия йодид – 200» в дозе 200 мкг в сутки однократно соответственно общепринятым рекомендациям. Лечебно-профилактический продукт «Ламифарэн» не получала. За период беременности проведено обследование крови на активность йодидов в 31-32, 36-37 недель.

Несмотря на отсутствие дефицита йода на момент первичного обследования и профилактического приема «Калия йодид – 200», отмечено снижение данного показателя в динамике: 14,8 мкмоль/л и 10,5 мкмоль/л.

Пример 2. Беременная К., 26 лет, (тематическая карта беременной № 151), встала на учет в женскую консультацию при сроке беременности 10-11 недель. Настоящая беременность – вторая. Женщина приехала в г. Хабаровск 1 год назад и относится к первому поколению, проживающему в Хабаровском крае. Из экстрагенитальных заболеваний имеет место хронический пиелонефрит, период ремиссии. При постановке на учет выявлено анемическое состояние с нормальными показателями ферродинамики, легкой степени. Показатели йодидов крови были снижены до 7,08 мкмоль/л. Беременная получала витаминно-энергетический комплекс и препарат «Калия йодид – 200» в дозе 200 мкг в сутки однократно. «Ламифарэн» женщина не принимала. За время наблюдения обследование проводилось 3-хкратно: в 17-18, 30-31 и 34-35 недель.

Несмотря на проведенное лечение препаратом йода «Калия йодид – 200», сохранялись низкие показатели йодидов крови: 5,5 мкмоль/л, 4,27 мкмоль/л.

Пример 3. Беременная Ч., 20 лет, (тематическая карта беременной № 43), встала на учет в женскую консультацию при сроке беременности 15-16 недель. Настоящая беременность – первая. Женщина относится к третьему поколению, проживающему в Хабаровском крае. Из экстрагенитальных заболеваний отмечается вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу, хронический гастрит, период ремиссии. При первичном обращении женщине было проведено клинико-лабораторное обследование. Гематологические и биохимические показатели крови соответствовали латентному дефициту железа (ЛДЖ). Определение активности йодидов в цельной крови выше указанным методом показало недостаток йода – 5,89 мкмоль/л (при норме 20-50 мкмоль/л). Кроме базисной терапии по лечению ЛДЖ, женщина получала препарат «Калия йодид – 200» (фармацевтическая компания «Берлин-Хеми») в дозе 200 мкг, соответствующей суточной потребности, в течение всей беременности.

Дополнительно был назначен лечебно-профилактический йодсодержащий продукт «Ламифарэн» в дозе по 50 г ежедневно утром за 30-40 минут до еды. Лечебный продукт назначался 2-мя курсами в сроки 15-16 и 31-32 недели по 2 месяца. Проводилось исследование цельной крови в 22-23, 28-29 и в 35-36 недель беременности. Отмечалась нормализация показателей йодидов крови к концу беременности: 6,46 мкмоль/л, 17,8 мкмоль/л, 21,38 мкмоль/л соответственно.

Пример 4. Беременная Т., 31 год, (тематическая карта беременной № 165), встала на учет в женскую консультацию при сроке беременности 12-13 недель. Настоящая беременность – вторая. Женщина проживает в Хабаровском крае 3 года и относится к первому поколению, проживающему в данном регионе. Из

экстрагенитальных заболеваний отмечается распространенный остеохондроз. При первичном обращении женщине было проведено клинико-лабораторное обследование. Отклонений в гематологических и биохимических показателях крови не было. Дефицит йодидов крови достигал 7,24 мкмоль/л (при норме 20–50 мкмоль/л). Женщина получала поливитамины для беременных (без микроэлементов), препарат «Калия йодид – 200» («Берлин-Хеми»). Дополнительно беременная принимала лечебно-профилактический продукт «Ламифарэн» по предложенной схеме. Исследование цельной крови в 17-18, 30-31 и в 35-36 недель беременности показали положительные результаты проведенного лечения: 18,6 мкмоль/л, 9,33 мкмоль/л, 33,1 мкмоль/л. Показатели йодидов крови перед родами соответствовали норме.

Таким образом, лечебно-профилактический йодсодержащий продукт «Ламифарэн» следует рекомендовать для лечения ЙДС у беременных женщин, как самостоятельного заболевания, так и синдрома при различной патологии.

Полученные данные оформлены в виде патента на изобретение РФ (№ 2275922, зарегистрирован 10.05.2006 г.) «Способ лечения йоддефицитных состояний у беременных женщин».

5.2 ОЦЕНКА ФАРМАКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Стандартный расчет фармако-экономической эффективности в наших исследованиях не представлялся возможным. Это связано с тем, что клинический эффект проводился не по изменению одного параметра, а учитывались несколько показателей, в связи с чем возникла необходимость ввода ИБП и процентного расчета клинической результативности. Для проведения фармако-экономического анализа у беременных женщин за весь период наблюдения, который при ранней явке в женскую консультацию в 8–12 недель беременности равен 28–32 неделям, т.е. 7–8 месяцев, что в среднем составило 196 дней (табл. 5.2.1). В таблице показана

стоимость схем лечения на 1 день, которые были использованы при различных формах анемических состояний, а также рассчитана стоимость курсового лечения за период наблюдения (196 дней).

Таблица 5.2.1

Предлагаемые схемы лечения	Стоимость за 1 день (руб.)	Стоимость общая (руб.)	КЭЭТ	Эффективные затраты (руб.)	% Эффектив ности
Для ЖДС	9,79	1918,84	2,11	909,4	47,3
Для ЖНС	7,70	1508,22	1,3	1160,2	77,1
Для смешан.гр.	8,74	1713,53	2,11	812,1	47,3
Традиционная схема в ЖК	7,04	1379,84			
ЖДС			12,99	106,2***	7,7
ЖНС			9,0	153,3***	11,1
Смеш.			4,0	345,0**	25,0

Примечание. ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – достоверность различий с группами предлагаемых и традиционных схем лечения

Средняя стоимость комплексной терапии ЖДС составила 1918,84 руб., ЖНС – 1508,22 руб., стоимость лечения женщин, перенесших и ЖДС, и ЖНС за период гестации, обошлась в 1713,53 руб. Стоимость так называемых «традиционных» схем лечения выражалась в сумме 1379,84 руб. на 1 человека за весь курс наблюдения. Для анализа фармако-экономической эффективности согласно стандартам и с учетом интегральной оценки нами был введен коэффициент экономической эффективности терапии (КЭЭТ), который позволил рассчитать эффективные затраты (Рис. 5.2.1), выраженные в рублях, и сравнить их с терапией, наиболее часто используемой в практике (препарат Fe – фенюльс, поливитамины, фолиевая кислота).

Из представленных данных следует, что общая курсовая стоимость предлагаемых нами схем незначительно превышала

обычное лечение, при этом эффективность затрат была достоверно выше, особенно при ЖНС.

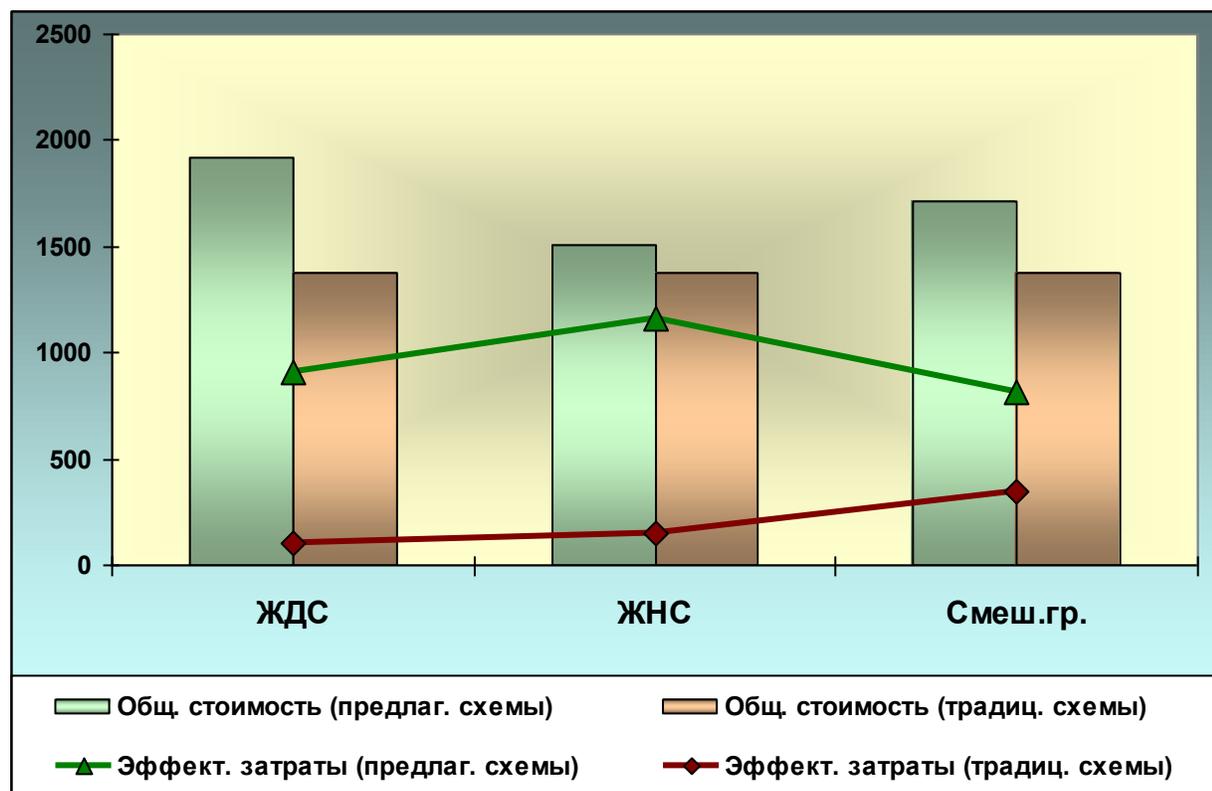


Рис. 5.2.1 Общая стоимость и эффективные затраты при предлагаемых и «традиционных» схемах лечения у беременных с различными формами анемических состояний.

5.3 ОЦЕНКА СОЦИАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ социальная в медицинском смысле – это изменение уровня заболеваемости изучаемой патологии, на которую направлены методы профилактики и лечения. В данном случае предметом обследования и лечения были дефицитные состояния (анемические, в том числе железодефицитные, йод- и селендефицитные) у беременных женщин, наблюдавшихся на базе 2 женской консультации г.Хабаровск с 2001 г. по 2006 г. Для оценки

социальной эффективности нами проведен сравнительный анализ показателей частоты анемических состояний в динамике за эти годы (Рис. 5.3.1).

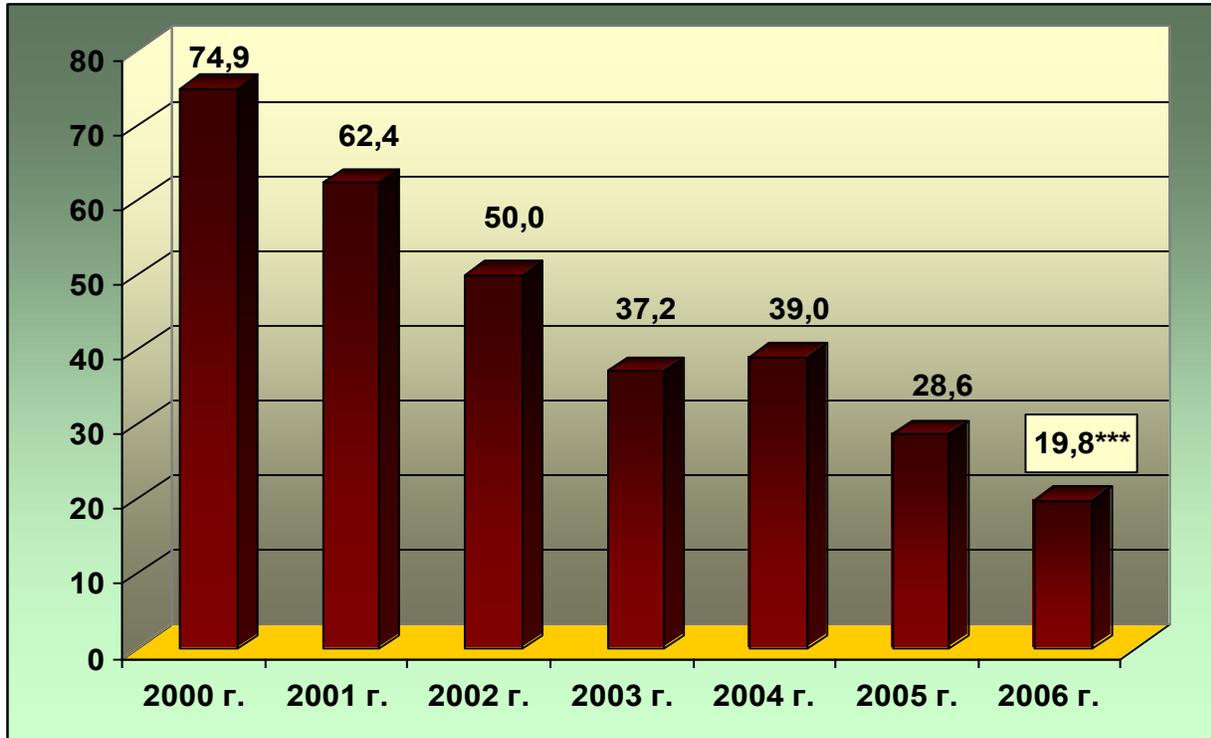


Рис. 5.3.1. Частота анемий у беременных женщин, наблюдавшихся во 2-ой женской консультации.

Полученные данные показали постепенный плавный спад частоты анемических состояний с 74,9 % в 2000 году до 19,8% в 2006 году. Одним из обобщающих показателей, характеризующих социальную эффективность, явился уровень абсолютного прироста (или убыли) частоты анемических состояний за период наблюдения в сравнении с другими женскими консультациями города (Рис. 5.3.2).

Из 11 лечебных учреждений такого же профиля в 3-х – наблюдался абсолютный прирост частоты анемических состояний у беременных женщин от 6,7 до 8,3. У остальных зафиксирована убыль, свидетельствующая о положительных результатах мероприятий, проводимых в данном направлении. Однако наиболее выраженный

эффект получен в консультации № 2 – (-42,6), превышающий общегородской показатель (-8,7) в 4,9 раза.

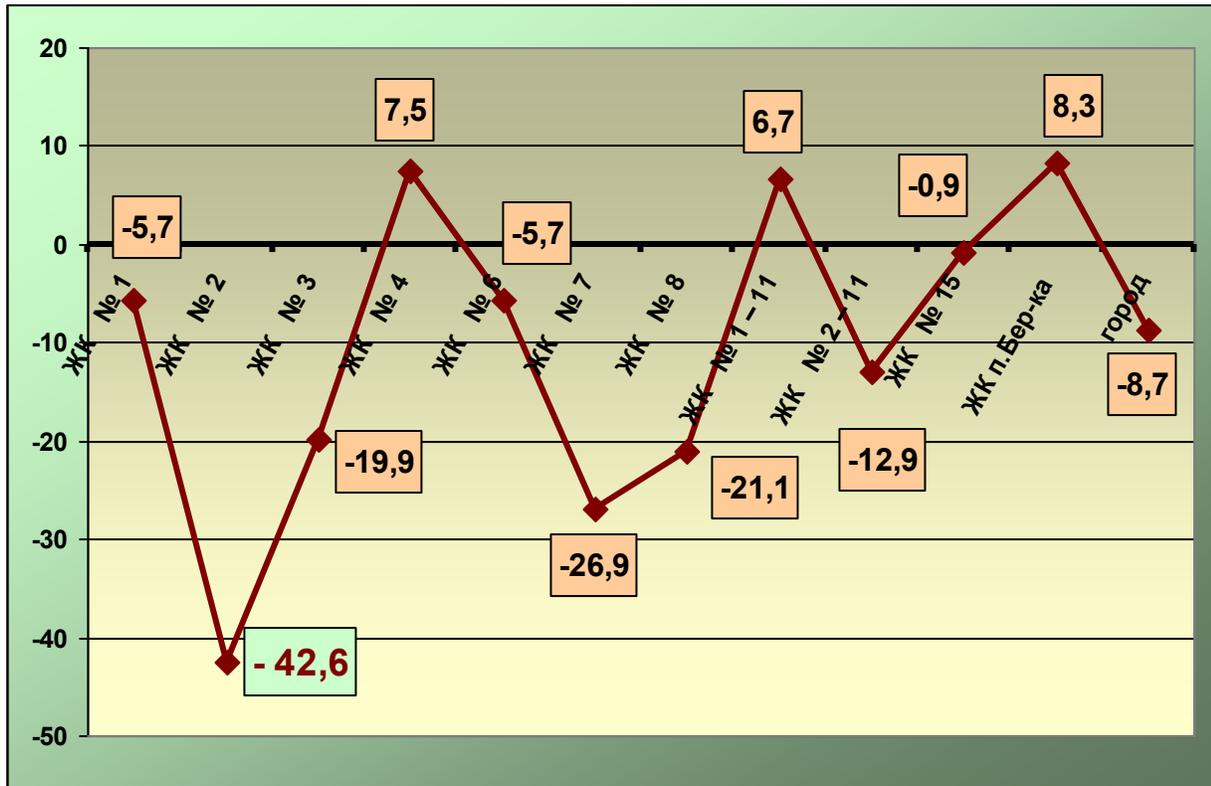


Рис. 5.3.2. Сравнительная характеристика абсолютного прироста (или убыли) показателей частоты анемических состояний 2001–2006 гг. у беременных женщин г. Хабаровска.

Таким образом, использование патогенетически обоснованных схем лечения различных форм анемических состояний (ЖДС, ЖНС, смешанная группа) у беременных в условиях определенного микроэлементного дисбаланса в окружающей среде и в крови женщин способствовало повышению качества терапии при данной патологии, особенно это касалось лечения ЖНС. Уровень общей эффективности, как важнейшей характеристики качества системы и качества решений, представлен положительными результатами клинической, фармако-экономической и социальной эффективности.

Расширение программ для диагностики функционального состояния системы эритронов позволило в более ранние сроки выявить

явные и скрытые нарушения и провести их коррекцию с учетом региона проживания. Дальнейшие исследования в этом направлении могут только дополнить комплекс терапии, обеспечивая оптимальную эффективность в данных условиях.

Проведенные нами исследования показали, что доказательная фармакотерапия может служить основой оптимизации лекарственного обеспечения только в сочетании с проведением фармако-экономического анализа. Применение принципов доказательной фармакотерапии без учета эффективности затрат может привести к внедрению в медицинскую практику эффективных, но дорогих технологий, дополнительные клинические преимущества которых не оправдывают их чрезмерной стоимости. Изложенная выше методология обеспечивает увеличение рациональности фармакотерапии и позволяет перейти от планирования лекарственного обеспечения "от достигнутого" к научно обоснованному управлению данным процессом [204].

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗ И ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН, ПЕРЕНЕСШИХ АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ранняя диагностика анемических состояний важна как для беременной женщины с целью своевременного назначения лечения и улучшения ее здоровья, так и для разработки прогностических критериев формирования патологии у детей раннего возраста. Проведено ряд работ по прогнозированию риска развития малых аномалий развития сердца [177], нарушений состояния здоровья у детей, рожденных от женщин с ФПН [297], на основе клинито-цитохимических сопоставлений у беременных женщин [85], влияния длительного воздействия свинца [141].

Особое внимание в педиатрической практике уделяется раннему периоду, как самому неблагоприятному по частоте заболеваемости [73, 74, 78, 205, 206, 258]. В последние годы увеличилось число исследований, связанных с изучением проблем патологии матери и внутриутробным формированием будущего ребенка. Особо следует отметить влияние течения беременности, осложненное анемическими состояниями и дефицитом йода, на адаптацию ребенка к внеутробной жизни и его здоровье в раннем возрасте [7, 15, 27, 28, 39, 94, 101, 221, 229, 247, 282, 287].

Суммируя вышеизложенное, можно сделать заключение, что показатели здоровья будущего поколения закладываются задолго до рождения ребенка и зависят от многих факторов, в том числе от экологических условий проживания матери, которые влияют на формирование ее патологии до и во время беременности. Несмотря на достаточное количество исследований по изучению анемий у беременных женщин, патогенетических аспектов, профилактики и лечению данной патологии, частота заболеваемости остается по-прежнему высокой. Это свидетельствует о недостаточных превентивных мероприятиях в этом направлении. В доступной литературе мы не нашли комплексного подхода к изучению периферического звена эритрона с позиций экопатологии, микроэлементного и свободно-радикального статуса у беременных женщин, их прогностической значимости для детей, возможной дополнительной коррекции и оценки эффективности проведенного лечения. Изучение указанных вопросов легло в основу настоящего исследования.

6.1 ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭРИТРОНА У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ РИСКА РЕАЛИЗАЦИИ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Для оценки состояния здоровья детей с позиций клинико-диагностической информативности показателей функционального

состояния эритрона у женщин в период гестации нами были предприняты следующие шаги. На основе данных, сгруппированных по срокам беременности, полученных посредством Т-критерия (Стьюдента) были выявлены репрезентативные факторы для прогнозирования заболеваемости детей с уровнем достоверности $p \leq 0,05$ для каждой из сформированных групп.

Следующим этапом статистической обработки данных для анализа связей между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной (нозологические единицы у детей) явилось использование метода многомерной регрессии на основе полученных ранее репрезентативных факторов в разные периоды беременности: при поступлении, в динамике 1 (16-24 нед.) и в динамике 2 (28-32 нед.) с целью создания медико-математической модели возможного прогнозирования патологии у детей [169, 290].

Общий вид уравнения многомерной регрессии представлен уравнением:

$$Y = a + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + \dots + b_p * X_p, \quad (1)$$

где, Y – нозологическая патология у детей;

суммарный коэффициент прогноза (СКП) для данного заболевания;

b_i – весовой коэффициент репрезентативной величины i ;

X_i – значение репрезентативного признака i .

На основе выявленных отклонений в некоторых показателях эритрона и проведенного статистического анализа, были просчитаны прогностические сценарии развития патологии у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Учитывая регулярное наблюдение за беременными, коэффициенты и расчет дискриминантной функции проводились в ранние периоды обследования женщин и в динамике, что позволило сделать заключение в виде благоприятного и неблагоприятного прогноза наиболее часто встречающейся нозологии у детей раннего возраста.

Расчет СКП у женщин во время беременности предоставил возможность детализировать оценку реализации патологических процессов у детей первого года жизни, в том числе и при ЖДС, по степеням: минимальная, низкая и высокая (табл. 6.1.1).

Таблица 6.1.1

Количественная оценка прогноза развития патологии
у детей первого года жизни по СКП

Степень вероятности развития патологии	СКП
минимальной	0 – 0,25
низкая	0,25 – 0,50
высокая	> 0,50

Например: при значениях $Y_{СКП}$ от 0 до 0,25 вероятность развития ЖДС следует считать минимальной, при значениях $Y_{СКП}$ от 0,25 до 0,50 оценивалась как низкая. При значениях $Y_{СКП} = 1$ вероятность развития ЖДС наиболее высокая и определялась с точностью 74,1-98,9 % в зависимости от срока беременности и возраста ребенка (табл. 6.1.2), для которого производился расчет. Большая точность прогностических расчетов отмечалась в течение всей беременности для детей в возрасте до 6 месяцев.

Пример 1: Беременная Б. (тем. карта № 115), 29 лет, встала на учет в женскую консультацию в 24-25 недель беременности. Было проведено полное обследование соответственно карте наблюдения и рассчитан прогноз развития ЖДС у ребенка для первого и второго полугодия жизни.

$$Y_{СКП} = 123,411 - 0,302 \times 2,0 - 0,049 \times 4,0 - 0,012 \times 5,0 - 0,702 \times 85,2 - 52,805 \times 1,17 - 0,279 \times 0,1638 = 0,91$$

$$Y_{СКП} = 1,487 + 0,077 \times 0 - 0,003 \times 150,0 - 0,108 \times 1,15 - 0,116 \times 5,6 = 0,26$$

Заключение: Риск развития ЖДС у ребенка для первого полугодия жизни высокий, т.к. суммарный коэффициент прогноза приближен к 1 (0,91), для второго полугодия – низкий, т.к. суммарный коэффициент прогноза приближен к 0 (0,26).

Во время беременности женщина получала комплексное лечение по поводу ЖДА (из препаратов Fe – Феррум Лек) и САА. По собственному желанию не принимала ламифарэн, не проходила санаторно-курортное лечение. Перед родами (38 недель) показатели красной крови нормализовались: повысился Hb, КНТ, содержание сывороточного Fe и ферритина, ПКТ, снизился ИТ. Несмотря на это, рассчитанный прогноз реализовался. У ребенка в возрасте 5 месяцев была выявлена ЖДА, после проведенного лечения изменений со стороны красной крови в течение первого года жизни не отмечалось.

Таблица 6.1.2

Информативность расчета прогнозов развития для ЖДС
у детей первого года жизни (%)

Нозология и возраст у детей	Наблюдение при беремен-ти	Репрезентативные признаки	Инфор-ность %
ЖДС (0-6 мес.)	Поступление	триместр, моноциты, время свертывания, Кчм-Mn, ПСМ-Mn, Mn s	91,7
	Динамика 1	возраст матери, ферритин, переходные формы, деструктивные формы-Ni, ПКТ-Ni, белок общ., S sp	95,0
	Динамика 2	дискоциты-Zn, дискоциты-Pb, ИТ-Zn, ИТ-Pb, ОЖСС, сахар, I	98,9
ЖДС (6-12 мес.)	Динамика 1	эозинофилы, длительность кровотечения, тимоловая проба, холестерин	74,1
	Динамика 2	сфероиды-Zn, стоматоциты-Zn, стоматоциты-Ni, стоматоциты-Pb, ВЛ-протеиды, глутатион общ.	76,5

Пример 2: Беременная С. (тем. карта № 171), 23 лет, срок беременности при постановке на учет в женскую консультацию 5-6 недель. Было проведено полное обследование и рассчитан прогноз развития ЖДС у ребенка для первого полугодия жизни при первичном обследовании и в динамике 2 (срок гестации 28 недель).

$$Y_{\text{СКП}} = 123,411 - 0,302 \times 1,0 - 0,049 \times 14,0 - 0,012 \times 3,55 - 0,702 \times 95,8 - 52,805 \times 1,04 - 0,279 \times 0,1274 = 0,18$$

$$Y_{\text{СКП}} = -9,092 + 0,079 \times 58,0 + 0,013 \times 56,0 + 2,377 \times 0,72 + 0,164 \times 0,79 + 0,012 \times 70,2 + 0,377 \times 4,0 - 0,017 \times 19,95 = 0,07$$

Заключение: Риск развития ЖДС у ребенка для первого полугодия жизни - минимальный, т.к. СКП, рассчитанный на ранних сроках беременности и подтвержденный в динамике, близок к 0 (0,18 и 0,07).

За время беременности женщина перенесла ЛДЖ, САА, получала комплекс предложенного лечения соответственно выявленным нарушениям в полном объеме (препарат Fe – Фенюльс, витаминотерапия, ламифарэн, саторно-курортное лечение). При обследовании в 35 недель гестации показатели эритрона соответствовали физиологическим нормам: кроме положительной динамики по гемограмме, повысилось содержание сывороточного Fe и ферритина, значительно улучшилось качество эритроцитов (повысилось число дискоцитов, снизился ИТ), нормализовалось содержание йодидов крови. Результатом проведенных лечебно-профилактических мероприятий явился факт того, что в течение первого года жизни ребенок был практически здоров и входил в группу сравнения по ЖДС.

Проведенные исследования и полученные данные стали основой для разработки прикладных медико-математических моделей, которые обеспечили решение проблем по прогнозу не только ЖДС, но и наиболее часто встречающейся патологии в наблюдаемой группе детей (табл. 6.1.3): атопический дерматит, микробиоценоз кишечника,

дисплазия соединительной ткани (тазобедренных суставов, кривошея).

Таблица 6.1.3

Информативность расчета прогнозов развития для отдельных нозологий у детей первого года жизни (%)

Нозология и возраст у детей	Наблюдение при беремен-ти	Репрезентативные признаки	Инфор-ность %
Атопический дерматит	Поступление	ПКТ-Ni, Cu s, Cu s/Cu e	72,5
	Динамика 2	ПКТ-Mn, белок общ., I, глутатион вос.	87,5
Микробиоценоз кишечника	Поступление	Hb, эхиноциты-Zn, дегенеративные- Pb, сфероциты-Mn, ПКТ-Mn	82,2
	Динамика 2	Hb, Eг, Ср.конц.Hb, дискоциты спонт., ПСМ-Zn, переходные формы, дегенеративные формы-Zn, ИТ спонт.	75,8
ДТБС	Динамика 1	Hb, дегенеративные формы, ОЖСС, белок общ., Pb s, S sp, S ind 1, h 1, S ind 2, h 2	96,7
Кривошея	Поступление	ПСМ-Zn, ПСМ-Mn, Кчм-Ni, эхиноциты/стоматоциты, Pb e, глутатион общ., глутатион вос.	91,7
	Динамика 1	Fe s, стоматоциты спонт., Pb e, S sp, S ind 1, S ind 2, h 2, глутатион общ., глутатион вос.	80,95

Пример 3: Беременная А. (тем. карта № 270), 32 года, срок беременности при постановке на учет в женскую консультацию 23–24 недель. Было проведено полное обследование и рассчитан прогноз развития вышеуказанных заболеваний для ребенка первого года жизни при первичном обследовании и в динамике (28–29 недель, 35–36 недель).

Атопический дерматит (поступление)

$$Y_{\text{СКП}} = -0,129 - 0,046 \times 1,15 + 0,025 \times 28,403 + 0,007 \times 4,7228 = 0,56$$

Микробиоценоз кишечника (динамика 2)

$$Y_{\text{СКП}} = 6,909 - 0,006 \times 125,0 + 0,214 \times 4,4 + 0,005 \times 33,78 - 0,087 \times 46,0 + 1,455 \times 0,96 - 0,052 \times 54,0 - 0,197 \times 1,0 - 0,890 \times 1,17 = 0,62$$

ДТБС (динамика 1)

$$Y_{\text{СКП}} = 1,178 + 0,0006 \times 134,0 + 0,082 \times 6,0 + 0,023 \times 81,5 - 0,039 \times 66,0 + 0,466 \times 0,0072 - 4,794 \times 0,316 + 1,550 \times 0,702 + 1,482 \times 0,37 - 0,076 \times 0,562 - 0,415 \times 0,48 = 0,93$$

Кривошея (динамика 1)

$$Y_{\text{СКП}} = -0,856 - 0,025 \times 6,96 + 0,086 \times 0 + 0,327 \times 1,848 + 10,416 \times 0,316 - 4,985 \times 0,702 - 3,315 \times 0,562 + 4,874 \times 0,48 + 0,047 \times 25,77 - 0,017 \times 19,33 = 0,73$$

Заключение: Для данного ребенка рассчитан риск развития вышеуказанной патологии на первом году жизни. Результаты представленных СКП показали наиболее высокий риск развития ДТБС (СКП = 0,93), высокий риск развития кривошеи (СКП = 0,73), микробиоценоза кишечника (СКП = 0,62), атопического дерматита (СКП = 0,56).

С момента взятия на учет и выявления ЛДЖ женщина получала лечение по предложенному алгоритму (Феррум Лек, препараты йода и селена), не принимался лечебно-профилактический продукт ламифарэн. В течение всей беременности содержание Hb сохранялось в пределах нормы, отмечалось повышение сывороточного ферритина, нормализация сывороточного Fe, КНТ. Несмотря на это, рассчитанный прогноз реализовался. У ребенка на первом году жизни были диагностированы ДТБС, кривошея, атопический дерматит, микробиоценоза кишечника. Адекватное лечение больной получал на основании консультаций специалистов.

Пример 4: Беременная С. (тем. карта № 154), 31 год, срок беременности при постановке на учет в женскую консультацию 12-13

недель. После проведенного первичного и повторного обследования были просчитаны прогностические сценарии развития патологии у ребенка в возрасте до 1 года.

Атопический дерматит (поступление)

$$Y_{\text{СКП}} = -0,129 - 0,046 \times 2,25 + 0,025 \times 19,714 + 0,007 \times 2,962 = 0,28$$

Микробиоценоз кишечника (поступление)

$$Y_{\text{СКП}} = -1,426 + 0,015 \times 130,0 - 0,031 \times 0 - 0,076 \times 0 + 0,073 \times 0,5 + 0,076 \times 3,07 = 0,79$$

ДТБС (динамика 1)

$$Y_{\text{СКП}} = 1,178 + 0,0006 \times 136,0 + 0,082 \times 2,0 + 0,023 \times 65,9 - 0,039 \times 69,0 + 0,466 \times 0 - 4,794 \times 0,099 + 1,550 \times 0,221 + 1,482 \times 0,14 - 0,076 \times 0,135 - 0,415 \times 0,11 = 0,27$$

Кривошея (поступление)

$$Y_{\text{СКП}} = -0,077 + 0,311 \times 0,95 - 0,741 \times 0,99 + 0,003 \times 101,9 + 0,041 \times 4,0 + 0,127 \times 1,527 + 0,007 \times 38,34 + 0,004 \times 35,28 = 0,56$$

Кривошея (динамика 1)

$$Y_{\text{СКП}} = -0,856 - 0,025 \times 20,4 + 0,086 \times 4,0 + 0,327 \times 2,681 + 10,416 \times 0,099 - 4,985 \times 0,221 - 3,315 \times 0,135 + 4,874 \times 0,11 + 0,047 \times 32,21 - 0,017 \times 27,91 = 0,91$$

Заключение: Риск развития атопического дерматита и ДТБС для данного ребенка приближен к минимальному (СКП = 0,28 и СКП = 0,27 соответственно). Высокий риск развития на первом году жизни выявлен для микробиоценоза кишечника (СКП = 0,79). Если на ранних сроках беременности СКП для прогноза кривошеи составил 0,56, то в более поздние сроки гестации риск развития кривошеи значительно увеличился СКП = 0,91 преимущественно за счет нарушения в про- и антиоксидантной системе.

При взятии на учет женщина находилась в группе сравнения. Соответственно разработанному индивидуальному плану наблюдения в 34–35 недель проводилось обследование крови, была выявлена ЖДА. В течении 1 месяца беременная получала лечение по предложенному алгоритму (фенюльс, препараты йода и селена,

лечебно-профилактический продукт ламифарэн). Контрольное обследование в 38-39 недель показало нормализацию уровня гемоглобина с 108 г/л до 120 г/л, повышение содержания сывороточного ферритина с 9,6 мкг/л до 12,4 мкг/л.

Несмотря на то, что анемическое состояние возникло почти к концу беременности, своевременно было диагностировано и назначено адекватное лечение с положительной динамикой, рассчитанный прогноз на первом году жизни реализовался. Из предполагаемой патологии у ребенка были диагностированы кривошея и микробиоценоз кишечника.

Исходя из полученных данных, следует сделать вывод, что для улучшения здоровья будущего ребенка беременная женщина должна быть обследована на ранних сроках гестации и в динамике в полном предлагаемом объеме с расчетом прогностических сценариев для наиболее часто встречающейся патологии с точностью до 72,5-98,9%.

6.2 ОЦЕНКА ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФОРМ АНЕМИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Здоровье детей тесно связано с состоянием здоровья родителей и в большей степени матери. При беременности анемические состояния сопровождаются рядом нарушений, выраженность которых зависит от тяжести заболевания. На этом фоне развивается гемическая, в более тяжелых случаях тканевая и циркуляторная гипоксия [25, 72, 246, 279, 281]. У каждой третьей женщины с анемией течение беременности осложняется угрозой прерывания, преждевременными родами, развитием гестоза, хронической гипоксией, синдромом задержки развития плода, врожденными аномалиями развития. Такое неблагоприятное влияние на ребенка не ограничивается перинатальным периодом. Нарушается продолжающееся формирование мозга, других органов и систем. Почти у каждого

второго ребенка к концу первого года развиваются анемические состояния [15, 25, 246, 251].

Данные литературы свидетельствуют, что при длительном течении анемий или при отсутствии эффекта от проводимой терапии, несмотря на умеренное падение Hb, нарушается функция плаценты, развивается плацентарная недостаточность, которая при анемических состояниях обусловлена снижением содержания Fe не только в материнской крови, но и в плаценте. Это в свою очередь может привести к нарушению активности дыхательных ферментов в синцитиотрофобласте и снижению транспорта Fe к плоду [14, 83, 99, 190, 247, 283]. Следовательно, выявление анемических состояний на ранних стадиях – одна из перспективных задач не только в диагностике, но и в своевременном назначении профилактических и лечебных мероприятий.

Оценка состояния здоровья и группировка детей проводилась в зависимости от форм анемических состояний, которые перенесли их мамы во время беременности. Наблюдение осуществлялось в ранний неонатальный период (течение родов, оценка адаптации, соматического и неврологического статуса) и в последующий первый год жизни.

Состояние здоровья детей оценивалось по результатам физического развития, соматического и неврологического статуса. Для удобства проведения исследования условно выделили несколько периодов: до 1 месяца, 1-3 месяца, 3-6, 6-9, 9-12 месяцев. В указанные сроки проводились антропометрические измерения с использованием центильных таблиц [205, 206, 258]. По полученным данным определен морфологический тип и гармоничность физического развития ребенка. Неврологический статус оценивался на основании классификации перинатальных поражений нервной системы Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (2000 г.) с учетом вариантов гипоксически-ишемических энцефалопатий [162]. Уровень острой и хронической заболеваемости определялся в

соответствии с Международной номенклатурой и классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10).

В течение первого года жизни в выбранные сроки дети обследовались по тем же диагностическим программам, что и беременные.

Оценка состояния здоровья детей, рожденных от матерей с различными формами анемических состояний во время беременности, проводилась в определенные возрастные периоды (1, 3, 6, 9 месяцев и в 1 год). Кроме осмотров по разработанной карте-схеме проанализированы показатели гемограммы и ферродинамики с целью диагностики анемических состояний у детей в зависимости от данной патологии у матери во время беременности. Из группы женщин, наблюдавшихся весь период гестации и родов, нами была сформирована когорта детей, регулярно наблюдавшихся и обследованных по предложенному алгоритму диагностики, которая составила 86 человек. Из них 13 детей родились от матерей, перенесших ЖНС, 42 ребенка от женщин с ЖДС и 31 человек от матерей со смешанным вариантом анемических состояний, т.е. за период беременности женщина перенесла ЖНС и ЖДС и получала схемы лечения соответственно выявленным изменениям. Для сравнения были проведены ретроспективные когортные исследования по оценке состояния здоровья детей (30 человек), матери которых перенесли анемические состояния во время беременности, без уточнения характера заболевания. Лечение получали в виде препаратов железа, короткими курсами.

Нами проанализирован характер вскармливания наблюдаемых детей (табл. 6.2.1), откуда следует, что процент новорожденных на искусственном вскармливании с рождения и до 1 месяца во всех группах практически не отличался.

На естественном вскармливании до 6 месяцев находилось 61,6% детей, рожденных от матерей с ЖНС во время беременности, 64,5% - от матерей со смешанными формами анемических состояний.

Таблица 6.2.1

Естественное вскармливание у детей (%), рожденных от женщин с анемическими состояниями во время беременности

Анемические состояния у беременных	n	0-1 мес.		До 3-х мес.		3-6 мес.		> 6 мес.	
		n	%	n	%	n	%	n	%
ЖНС	13	1	7,7	3	23,1	4	30,8	5	38,4
ЖДС	42	4	9,5	8	19,0	6	14,3	24	57,1
Смеш. группа	31	2	6,4	10	32,3	8	25,8	11	35,5
Гр. срав-я	30	3	10,0	5	16,7	9	30,0	13	43,3
Всего	116	10	8,6	26	22,4	27	23,3	53	45,7

Имелась тенденция к снижению числа младенцев (42,9%, $p > 0,05$), находящихся на естественном вскармливании до 6 месяцев, рожденных от женщин с ЖДС (Рис. 6.2.1).

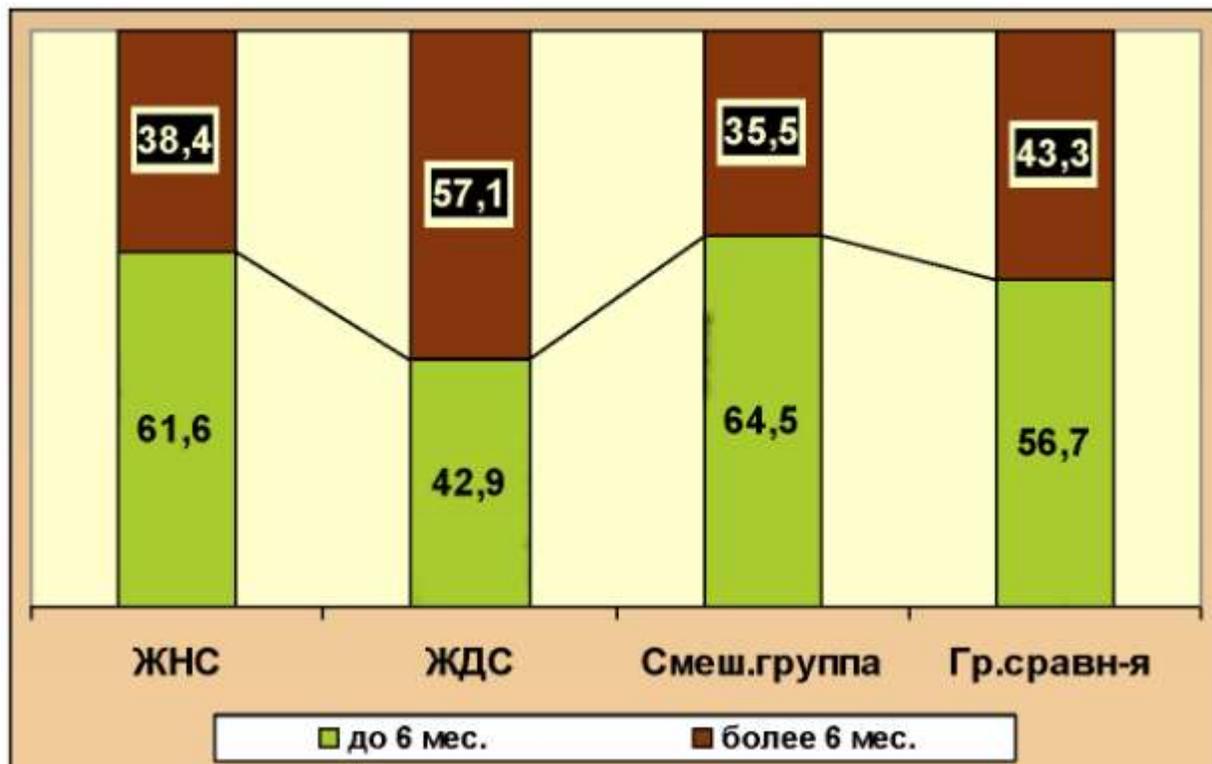


Рис. 6.2.1 Естественное вскармливание у детей (%) от женщин с анемическими состояниями во время беременности.

Соответственно в данной группе детей, получавших грудное молоко более длительно (> 6 месяцев), было в 1,5–1,6 раза больше (57,1%). В группе сравнения показатели естественного вскармливания достоверно не отличались.

Оценка физического развития проводилась центильным методом с учетом проживания в условиях Хабаровского края [205, 206, 258] и представлена в таблице 6.2.2.

Таблица 6.2.2

Физическое развитие детей до 1 года, рожденных от женщин с анемическими состояниями во время беременности (%)

Возраст детей	Признаки у детей	Анемические состояния у беременных			Группа сравнения n=30
		ЖНС n=13	ЖДС n=42	Смеш. группа n=31	
3 мес.	Макросомия	7,1	4,8*	6,5	20,0
	Мезосомия	78,6	80,9	90,3*	66,7
	Микросомия	14,3	14,3	3,2	13,3
	Гарм.	100,0	97,6	100,0	90,0
	Дисгарм.	0	2,4	0	10,0
6 мес.	Макросомия	0	16,7	12,9	20,0
	Мезосомия	76,9	69,0	83,9**	50,0
	Микросомия	23,1	14,3	3,2**	30,0
	Гарм.	92,3	90,5	93,5	76,7
	Дисгарм.	7,7	9,5	6,5	23,3
9 мес.	Макросомия	7,7	9,8	12,9	20,0
	Мезосомия	76,9*	70,7*	83,9***	43,3
	Микросомия	15,4	19,5	3,2***	36,7
	Гарм.	92,3	90,2	90,3	76,7
	Дисгарм.	7,7	9,8	9,7	23,3
1 год	Макросомия	7,7	2,6*	3,6*	20,0
	Мезосомия	76,9*	81,6**	89,3**	43,3
	Микросомия	15,4	15,8	7,1**	36,7
	Гарм.	92,3	97,4	89,3	76,7
	Дисгарм.	7,7	2,6**	10,7	23,3

Примечание. Достоверность различий с группой сравнения:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Определялся соматотип и гармоничность развития ребенка по сумме трех коридоров и разности между максимальными и минимальными показателями. У всех детей до 1 года преобладало физическое развитие мезосоматического типа без достоверных различий по группам. При более детальном анализе было выявлено, что у детей до 3-х месячного возраста в 4,5 раза чаще встречалась микросомия (14,3%) при перенесенных ЖНС и ЖДС у матерей при беременности, чем при смешанных формах анемических состояний (3,2%).

К 6 месяцам увеличилось число с макросоматическим развитием при ЖДС у матерей при беременности в 3,5 раза, при смешанных формах анемий в 2 раза. Микросомия детей к этому возрасту в группе с ЖНС увеличилась с 14,3% до 23,1%, при ЖДС и смешанных формах анемий у матерей оставалась без изменений.

В 9 месяцев и в 1 год у малышей, рожденных от матерей с ЖНС, микросоматический тип развития сохранялся на уровне 15,4%. В 9-ти месячном возрасте при ЖДС матерей несколько увеличился процент детей с микросомией до 19,5% с последующим снижением к 1 году до 15,8% случаев. В группе детей от матерей со смешанными формами анемий во время беременности уровень микросомии оставался стабильно низким до 9 месяцев (3,2%), к 1 году увеличился до 7,1%, при этом оставаясь в 2,2 раза меньше, чем в группах при других анемических состояниях беременных женщин. Дисгармоничное развития детей в первые 3 месяца наблюдалось только при ЖДС у матерей (2,4%), которое плавно увеличивалось к 9 месяцам (9,8%) с последующим снижением к 1 году в 2,6 % случаев. При ЖНС нами отмечался стабильный уровень дисгармонии, начиная с 3 месячного возраста до 1 года (7,7%). Перенесенные за беременность анемические состояния смешанных вариантов отразились на оценке физического развития у детей в виде дисгармоничного плавным подъемом в течение первого года жизни с 6,5% в 6 месяцев до 10,7% к

1 году. Резко дисгармоничного развития у наблюдаемых нами детей не было.

Особый интерес представлял анализ показателей физического развития детей, рожденных от женщин с различными формами анемических состояний во время беременности, получавших и не получавших соответствующие схемы лечения (группа сравнения). Выявлены достоверные различия результатов у детей основных групп с группой сравнения (табл. 6.2.2, Рис. 6.2.2).

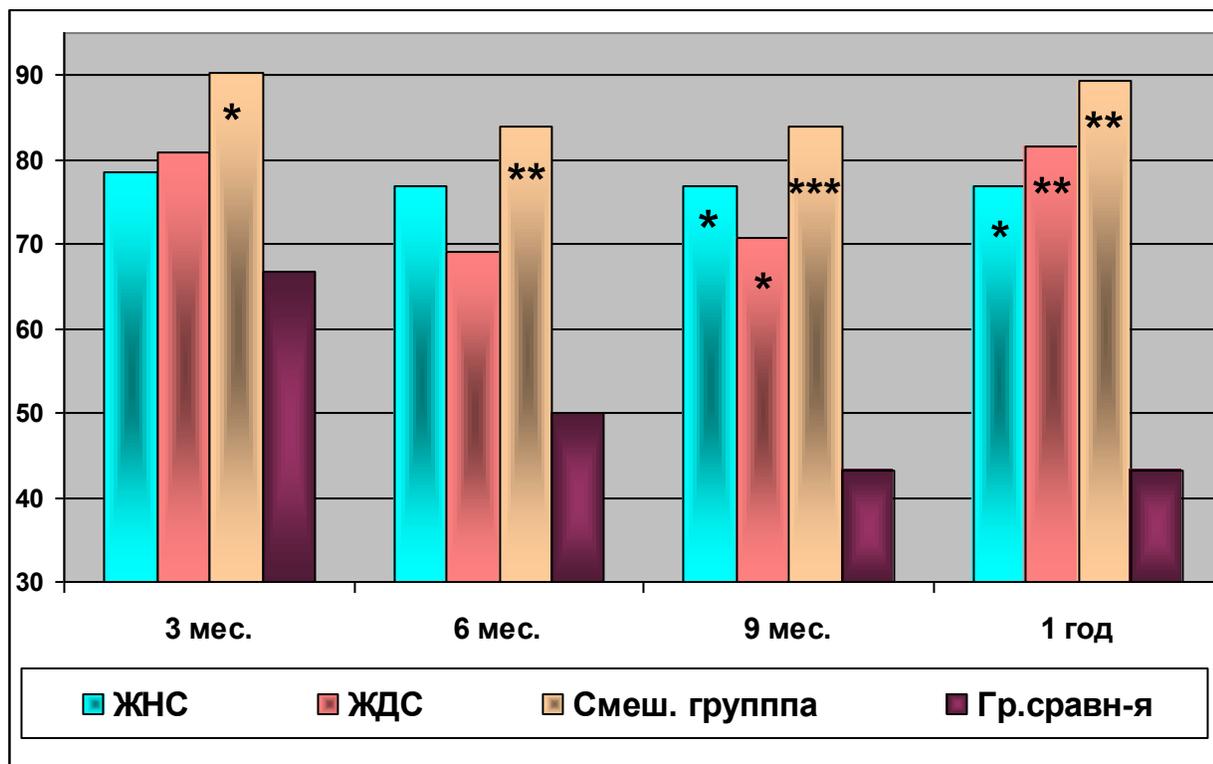


Рис. 6.2.2 Мезосоматический тип физического развития у детей до 1 года (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности.

Из представленных данных следует, что дети, матери которых не получали комплексное лечение, разработанное и предложенное нами (группа сравнения), чаще имели нарушения физического развития в виде дисгармоничного, за счет макро- или микросомии.

Направленность и тенденции таких нарушений сохранялись во всех группах и исследуемых возрастных периодах на протяжении первого года жизни. Достоверно значимые результаты получены у детей в 9 и 12 месяцев от матерей с ЖНС и ЖДС во время беременности. При лечении беременных препаратами железа и витаминными комплексами (смешанная группа) число детей с мезосоматическим и гармоничным типом физического развития достоверно выше в течение всего первого года жизни.

Оценка нервно-психического развития (НПР) детей раннего возраста проводилась по предложенным стандартам, соответственно Приказу МЗ и СР РФ № 307 от 28.04.2007. Дана обобщенная характеристика детей по обследованным группам (табл. 6.2.3, Рис. 6.2.3) из которой следует, что процент детей с нормальным НПР выше, а в группах ЖДС и смешанной достоверно выше ($p < 0,01$, $p < 0,05$), чем в группе сравнения на первом году жизни.

Таблица 6.2.3

Оценка НПР у детей раннего возраста (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности

Возраст детей	Признаки у детей	Анемические состояния у беременных			Группа сравнения
		ЖНС	ЖДС	Смеш. группа	
До 1 года	n=116	n=13	n=42	n=31	n=30
	Норма	76,9	80,9**	80,6*	50,0
	Задержка	15,4	16,7	19,4	36,7
	Опережение	7,7	2,4	0	13,3
1 – 2 года	n=111	n=13	n=37	n=31	n=30
	Норма	69,2	81,1*	80,7*	53,3
	Задержка	23,1	10,8***	16,1**	46,7
	Опережение	7,7	8,1	3,2	0
2 – 3 года	n=87	n=13	n=22	n=22	n=30
	Норма	92,3	90,9	100,0	86,7
	Задержка	0	4,55	0	13,3
	Опережение	7,7	4,55	0	0

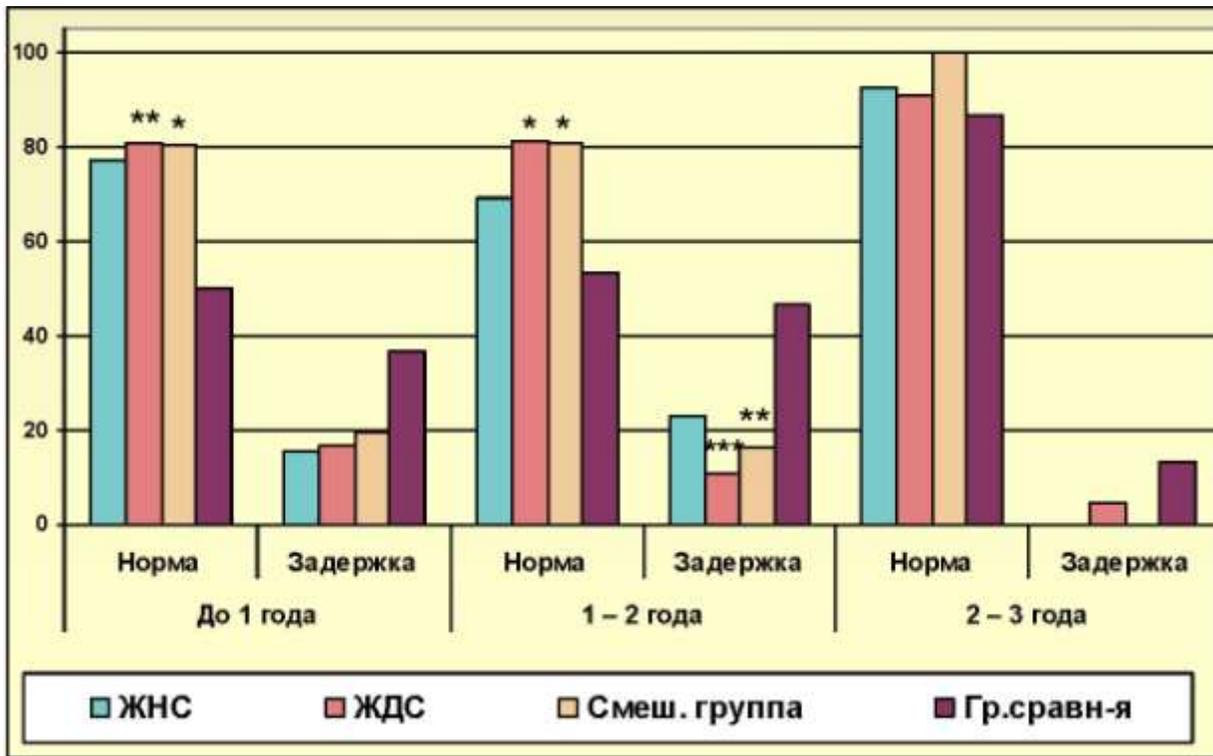


Рис. 6.2.3 Нервно-психическое развитие у детей раннего возраста (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности.

Соответственно в группе сравнения число детей с задержкой НПР превышало показатели в наблюдаемых группах в 1,9-2,4 раза. На втором году жизни не только сохранялась такая же тенденция, но и имело место более выраженное соотношение показателей задержки НПР в основных группах и группе сравнения (2,0–4,3 раза) и повышение числа детей с опережением НПР. Достоверных изменений на 3-ем году жизни не выявлено, хотя направленность нарушений оставалась.

Оценка общей двигательной активности у детей, рожденных от женщин с анемическими состояниями во время беременности представлена в таблице 6.2.4. Методика оценки общей двигательной активности состоит из ряда признаков. Наиболее принятыми считаются срок удерживания головы, возраст, когда ребенок самостоятельно начинает сидеть, стоять, ходить.

Оценка общей двигательной активности у детей (%),
рожденных от женщин с анемическими состояниями во время
беременности

Признаки у детей	Возраст детей	Анемические состояния у беременных			Группа сравнения n=30
		ЖНС n=13	ЖДС n=42	Смеш. группа n=31	
Держит голову	1 мес.	53,8**	45,2**	51,6**	13,3
	2 мес.	46,2	50,0	45,2	66,7
	3 мес.	0	4,8*	3,2*	20,0
Сидит	5-6 мес.	53,8	57,1	77,4*	50,0
	7-8 мес.	46,2	42,9	22,6*	46,7
	> 8 мес.	0	0	0	3,3
Стоит	7-8 мес.	76,9	78,6	90,3*	66,7
	9-10 мес.	23,1	21,4	9,7*	33,3
Ходит	9-10 мес.	53,8	47,6	45,2	50,0
	11-12 мес.	46,2	50,0	48,4	43,3
	> 12 мес.	0	2,4	6,4	6,7

У большинства наблюдаемых нами детей возраст удерживания головы в вертикальном положении приходился на конец 1-го и 2-го месяцев жизни, что свидетельствовало о хорошей двигательной активности. Только у 4,9% детей, рожденных от матерей с ЖДС, и 3,4% детей от матерей со смешанными формами анемических состояний держали голову в вертикальном положении в 3 месяца.

При оценке общих движений предполагается, что ребенок должен сидеть самостоятельно в 7-8 месяцев, ходить к 1 году.

Дети, матери которых перенесли во время беременности ЖНС и ЖДС, стали сидеть самостоятельно достаточно рано: в 5-6 месяцев в 53,8% и 56,1% соответственно. В группе детей от матерей со смешанными формами анемий данный показатель выше и составил 75,9%. Подобная тенденция сохранилась в навыках стоять самостоятельно в 7-8 месяцев: при ЖНС – в 76,9%, при ЖДС – в

78,0%, при смешанных формах – 89,7% случаев. Число детей, которые начали самостоятельно ходить раньше предполагаемого срока (9-10 месяцев) и в срок (11-12 месяцев) оказалось практически одинаковым во всех группах. В более позднем возрасте ходить стали 2,4% детей в группе с ЖДС и 6,9% детей из группы со смешанными формами анемических состояний во время беременности.

Сопоставляя полученные данные с группой сравнения, очевидно, что общая двигательная активность проявляется в более раннем возрасте у тех детей, матери которых получали адекватную форму анемического состояния терапию (ЖНС, ЖДС), особенно у детей в смешанной группа.

Оценка резистентности проводилась по частоте острых заболеваний в течение года (табл. 6.2.5).

Таблица 6.2.5

Оценка резистентности у детей раннего возраста (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности

Возраст детей	Признаки у детей	Анемические состояния у беременных			Группа сравнения
		ЖНС	ЖДС	Смеш. группа	
До 1 года	n=116	n=13	n=42	n=31	n=30
	Низкая	7,7*	19,1	9,7**	40,0
	Снижена				
	Хорошая	92,3*	80,9	90,3**	60,0
	Высокая				
1 – 2 года	n=111	n=13	n=37	n=31	n=30
	Низкая	46,2	37,9	38,7	53,3
	Снижена				
	Хорошая	53,8	62,1	61,3	46,7
	Высокая				
2 – 3 года	n=84	n=13	n=22	n=22	n=30
	Низкая	23,1	27,3	27,3	23,3
	Снижена				
	Хорошая	76,9	72,7	72,7	76,7
	Высокая				

У детей до 1 года наиболее часто (19,1%) низкая и сниженная резистентность встречалась при перенесенных ЖДС женщинами во время беременности и более выражена в группе сравнения (Рис. 6.2.4).

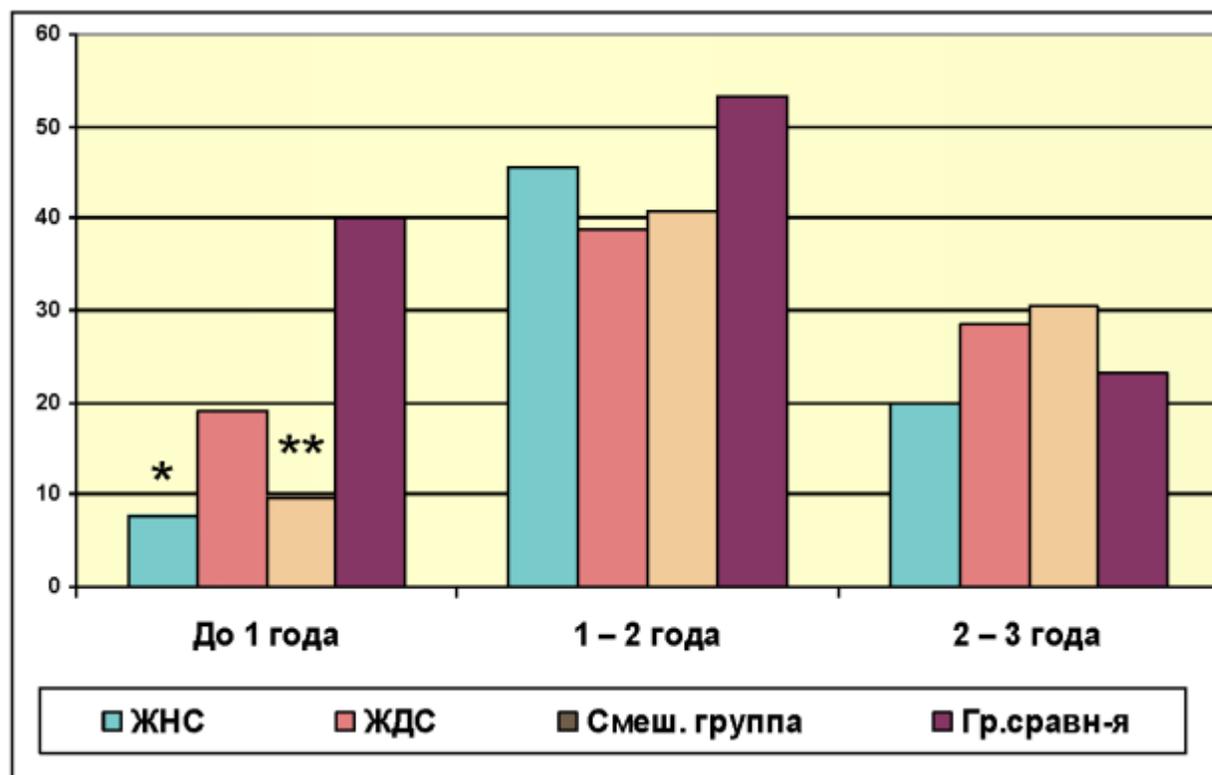


Рис. 6.2.4 Сниженная резистентность у детей раннего возраста (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности.

Резкое снижение резистентности на 2-ом году жизни, по нашему мнению, обусловлено переходом на другой тип питания, процессами дизадаптации в условиях социализации ребенка. Причем повышение уровня низкой и сниженной резистентности у детей при перенесенных женщинами ЖНС, зарегистрировано нами в 6 раз чаще, чем на 1-ом году жизни, при перенесенных смешанных формах – в 4 раза, тогда как при ЖДС – только в 2 раза.

На 3-ем году жизни защитные и адаптационные возможности детей улучшились, следствием этого стало повышение хорошей и высокой резистентности: 76,9% в группе с ЖНС во время беременности, 72,7% – с ЖДС и при смешанных формах. Таким образом, 2-й год жизни детей по оценке резистентности можно назвать критическим, что требует дополнительных мер по профилактике острых заболеваний в данный возрастной период.

Достоверно выше процент детей со сниженной и низкой резистентностью в группе сравнения на первом году жизни. В возрасте 1–2 лет эти показатели имели только тенденцию к повышению. К 3-му году резистентность у детей практически не отличалась.

Соматическая патология оценивалась клинически, подтверждалась дополнительными методами диагностики, консультациями узких специалистов. Учитывая факт проживания беременных женщин и их детей в условиях дефицита йода в окружающей среде, высокую частоту встречаемости перинатальных поражений нервной системы (ППНС), все дети, начиная с 1 месяца, были осмотрены детским неврологом. Клинический диагноз подтверждался данными нейросонограммы (НСГ). Первые симптомы ППНС отмечались у детей в первые месяцы жизни (табл. 6.2.6), т.е. в период формирования неврологического дефекта [162, 178].

В клинике первых месяцев преобладали синдромы церебральной возбудимости, депрессии, вегето-висцеральных расстройств, гипо- и гипертонуса, значительно реже встречался синдром ликворососудистой дистензии. Ранняя диагностика и синдромологическое уточнение ППНС определили содержание и объем необходимой терапии.

На втором месте по частоте встречаемости у детей первого года жизни зарегистрирован атопический дерматит (Рис. 6.2.5).

Наиболее часто кожные проявления аллергической реакции диагностированы у детей, родившихся от матерей с ЖНС – 53,8% и

ЖДС – 47,6% наблюдений, почти в 2 раза реже (29,0%) – при смешанных формах анемических состояний у матерей, которые получали более широкий спектр лечебных мероприятий по поводу анемий железодефицитного и сидероахрестического характера.

Таблица 6.2.6

Заболеваемость детей до 1 года (%).
рожденных от женщин с различными формами анемических состояний во время беременности

Нозология	Анемические состояния у беременных			Группа сравнения n=30
	ЖНС n=13	ЖДС n=42	Смеш.формы n=31	
ПЭП	100,0	92,9	96,8	56,7
Микробиоциноз киш-ка	38,5	54,8	45,2	33,3
Атопический дерматит	53,8	47,6	29,0	40,0
Тимомегалия	30,8	26,2	25,8	6,7
Дисплазии СТ				
НОО	46,2	38,1	16,1	30,0
АРХ	46,2	52,4	38,7	33,3
Пупочная грыжа	7,7	11,9	16,1	3,3
ДТС	7,7	16,7	9,7	10,0
Кривошея	30,8	33,3	19,4	20,0

Частота нарушений кишечного биоценоза у грудных детей также достаточно высока. Среди детей, наблюдаемых нами, микробиоценоз кишечника наиболее часто (54,8%) встречался в группе детей, матери которых перенесли ЖДС во время беременности.

При наличии разных вариантов анемических состояний за период беременности у детей данное заболевание отмечалось в 45,2% случаев, при ЖНС у матерей – в 38,5% детей. Такая ситуация вполне объяснима более выраженными ферментативными изменениями при наличии дефицита железа, а также может быть обусловлена такими

факторами как экстрагенитальная патология матери, отягощенное течение беременности, родов, нарушение вскармливания ребенка [92].

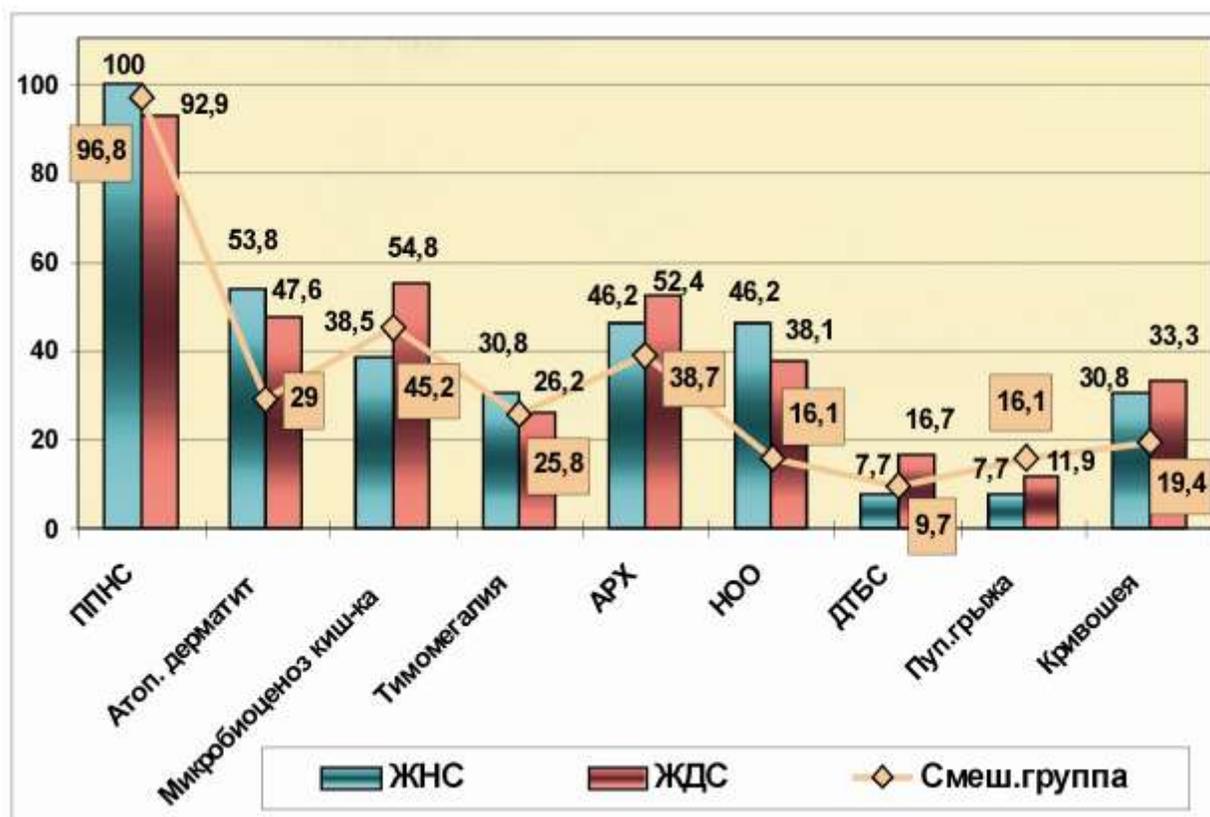


Рис. 6.2.5 Частота соматической патологии у детей до 1 года (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности.

Частота выявления тимомегалии в группах детей достоверно не отличалась и составила 25,8 – 30,8% (табл. 6.2.6).

Достаточно часто в обследованных нами группах детей встречалась дисплазия соединительной ткани, которая выражалась в наличии аномально расположенной хорды, незаращении овального окна, дисплазии тазобедренных суставов, пупочной грыжи, кривошеи (Рис. 6.2.5). Изменения в виде систолического шума, обусловленные наличием дополнительных хорд в полостях сердца, отмечались более, чем у половины детей (52,4%) из группы с ЖДС, в 46,2% детей от

матерей с ЖНС и в 38,7% - от матерей с анемиями смешанного генеза. В 2,4-2,8 раз реже в последней группе детей встречалось НОО – 16,1%, в сравнении с 46,2% и 38,1% наблюдений при ЖНС и ЖДС соответственно. Частота ДТБС у детей в группах с ЖНС (7,7%) и при смешанных вариантах анемических состояний (9,7%) у их матерей ниже, чем при ЖДС (16,7%). Одним из возможных патогенетических компонентов в развитии кривошеи является дисплазия соединительной ткани. Нами отмечен более низкий уровень частоты кривошеи (19,4%) среди наблюдаемых детей в группе от матерей с перенесенными сочетанными вариантами анемических состояний в сравнении с ЖНС (30,8%) и ЖДС (33,3%).

Заболеваемость детей группы сравнения достоверно не отличалась по наиболее часто встречающейся патологии. Достаточно высокая встречаемость в основных группах детей, возможно, связана с тщательным наблюдением, использованием ранней и более полной диагностики.

При оценке функционального состояния эритрона у беременных женщин, диагностике и лечении различных форм анемических состояний, особенно важна реализация факторов риска в развитии анемий у детей, рожденных от этих женщин. Диагностика анемических состояний у детей проводилась соответственно разработанному алгоритму и включала в себя показатели гемограммы и обязательное определение ферродинамики (сывороточное Fe, ферритин, ОЖСС, КНТ). Исчерпывающий учёт заболеваний охватывает не только впервые зарегистрированные заболевания в данном году, а все заболевания, послужившие поводом для очередных обращений в этом году. Такой медико-статистический показатель, называют распространённостью.

У детей первого года жизни (табл. 6.2.7) распространённость анемических состояний за этот период составила 55,7% случаев, из них ЖДС – 40,2%, САА – 12,4% и 3,1% - смешанные формы. У остальных детей (44,3%) изменений со стороны красной крови и

ферродинамики не отмечалось. Полученные данные показали, что если женщина во время беременности переносила ЖНС или ЖДС, то у детей в 47,4% и 44,7% наблюдений соответственно отмечались ЖДС скрытого или явного характера.

Таблица 6.2.7

Распространенность анемических состояний у детей до 1 года (%) в зависимости от форм анемических состояний у матерей во время беременности

Анемические состояния у беременных	Анемические состояния у детей							
	Общие данные		Формы состояния					
			САА		ЖДС		Смешанные	
n	%	n	%	n	%	n	%	
ЖНС (n=19)	12	63,2	1	5,3	9	47,4	2	10,5
ЖДС (n=47)	27	57,4	5	10,6	21	44,7	1	2,1
Смеш. Формы (n=31)	15	48,4	6	19,4	9	29,0	0	0
Всего (n=97)	54	55,7	12	12,4	39	40,2	3	3,1

Если за весь период гестации беременная получала лечение по поводу ЖНС, и ЖДС в разные сроки беременности (смешанная группа), то дефицит железа выявился только у 29,0% малышей, при этом уровень САА выше (19,4%), чем при ЖНС (5,3%) и ЖДС (10,6%).

Более детальный анализ распространенности анемических состояний в зависимости от возраста детей представлен на рисунке 6.2.6.

У детей в возрасте до 6 месяцев САА встречалась в 2,6 раза чаще при перенесенной матерью САА, в 5,1 раза чаще при смешанных вариантах анемий, чем при ЖДС во время беременности. К концу первого года данная форма анемий отмечалась с одинаковой частотой у детей, рожденных от женщин с ЖДС (17,4%) и их сочетании с ЖНС (17,6%) в период гестации.

Третья часть детей (33,3%) от женщин с ЖНС и ЖДС перенесли ЖДС в раннем возрасте (до 6 месяцев). Более высокие показатели распространенности анемического синдрома были характерны для ЖДС у детей 6-12 месяцев, особенно от женщин с ЖНС (60,0%), ЖДС – 56,5% и в 1,7 раза реже от женщин со смешанными формами анемий – 35,3% случаев.

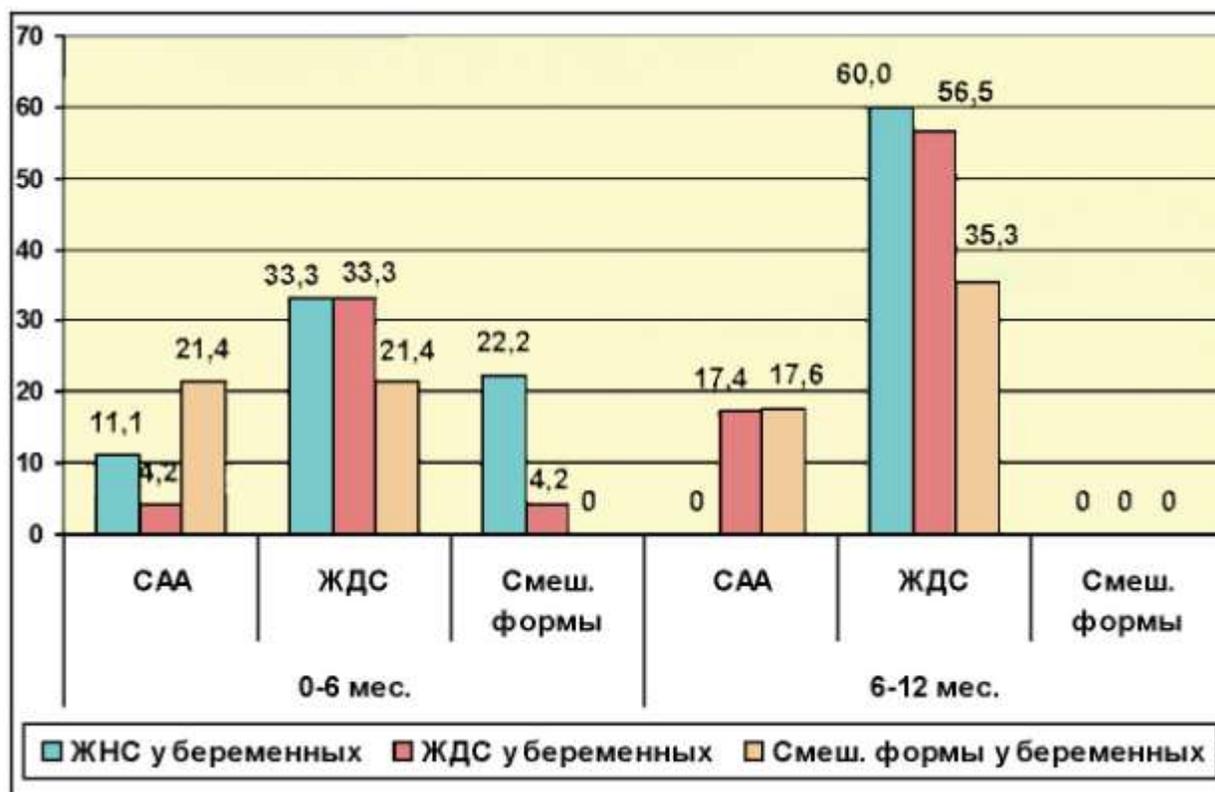


Рис. 6.2.6 Распространенность анемических состояний у детей до 1 года (%) в зависимости от их возраста и форм анемических состояний, перенесенных женщинами во время беременности.

За период первого года жизни у детей смешанные формы анемических состояний встречались только до 6-ти месячного возраста из группы женщин ЖНС (22,2%) и ЖДС (4,2%). Сочетания ЖНС и ЖДС у детей после 6 месяцев нами не отмечалось.

Таким образом, полученные и представленные данные свидетельствуют о том, что состояние здоровья детей первого года жизни по многим параметрам выше в том случае, если их матери во время беременности получали лечение, соответствующее формам анемических состояний (ЖНС, ЖДС). Более выраженный положительный эффект отмечен при анемических состояниях смешанного характера, т.е. когда за весь период гестации женщина переносила и ЖНС и ЖДС, при этом получала терапию с включением препаратов железа, витаминно-энергетического комплекса в сочетании с коррекцией микроэлементной недостаточности, которые были выявлены на разных сроках беременности.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ

В работе был использован широкий спектр классических статистических методов и в первую очередь – регрессионный, дискриминантный анализы [33, 57, 90, 201, 265]. Одна из особенностей медицинских данных является большое количество регистрируемых и исследуемых признаков, неравномерность данных, их неполнота и низкая формализованность исходной информации. В связи с этим первым и очень важным этапом в анализе данных для получения надежных и валидных результатов стал подготовительный этап, состоящий из: чистки данных от ошибок ввода и логических ошибок; перекрестной сверки данных из разных источников; преобразования исходных данных для дальнейшего анализа. Последующая статистическая обработка полученных данных проводилась по методам классической статистики (программы «Excel 2003», «Statistica», версия 6) с применением F-критерия Фишера, t-критерия Стьюдента, критериев Манна-Уитни, регрессионного, дискриминантного, факторного анализов и методов описательной статистики (корреляции Пирсона, среднего значения, стандартного отклонения, стандартной ошибки, медианы, квантилей и др.).

Отбор клинических, инструментальных и лабораторных признаков заболевания производился согласно степени их информативности и достоверности по F-критерию Фишера и уровню его значимости по t-критерию Стьюдента (при $p < 0,05$). Качественная оценка силы взаимосвязей между признаками болезни производилась при помощи корреляционного анализа, с определением направления связи (прямая или обратная), силы и достоверности полученных коэффициентов. Для определения количественного изменения величины одного признака по мере изменения другого был использован метод регрессии. Установленный с его помощью коэффициент регрессии позволил по величине одного признака определять среднюю величину другого. Для этого была построена математическая модель процесса, являющегося объектом данного исследования. Многомерная линейная регрессия использовалась в данной работе для составления функции прогноза наличия того или иного заболевания у детей, рожденных от наблюдаемых женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Произошедшие социальные и экономические изменения последних лет сказались и продолжают сказываться на генофонде и репродуктивном здоровье населения России. Одним из показателей, характеризующих благополучие общества и эффективность медицинской службы, является заболеваемость, снижение которой в большой мере связано не только с диагностикой и лечением уже имеющихся поражений, но и возможностью их предупреждения. Несмотря на достигнутые успехи в направлении безопасного материнства и детства, качество репродуктивного здоровья женщин в целом по стране оценено как неудовлетворительное [66]. Одной из серьезных проблем в акушерстве и, как ее следствие, в педиатрии остается проблема анемических состояний во время беременности [190, 202, 237, 244, 246, 248, 385, 386, 407]. Увеличение

заболеваемости женщин детородного возраста и беременных стоит в ряду значимых причин нарушения нормального развития плода, роста заболеваемости новорожденных и детей раннего возраста.

Большое количество работ и очевидные достижения в области изучения анемических состояний, их патогенетических аспектов, методов диагностики, профилактики и лечения, особенностей течения в период беременности и роли в формировании здоровья будущего потомства не полностью решают проблемы, связанные с данной патологией. Это подтверждается высокой частотой анемий, как у беременных женщин, так и детей на республиканском и региональном уровнях. Многие вопросы являются дискутабельными и нуждаются в продолжении исследований. В доступной литературе недостаточно глубоко освещены вопросы диагностики и лечения анемических состояний с учетом экологических условий проживания беременных женщин. Не в полной мере разработаны критерии эффективности лечения при данном синдроме и принципы прогнозирования развития патологии у детей с позиций клинико-диагностической информативности показателей функционального состояния эритронов у матерей во время беременности.

В связи с этим, целью наших исследований было изучение клинико-лабораторных особенностей формирования анемических состояний у беременных женщин, оценка состояния здоровья их детей и разработка научно обоснованной программы по оптимизации схем диагностики и лечения (на примере Приамурского региона).

Исследования выполнялись по разработанной концептуальной схеме оценки формирования анемических состояний в условиях микроэлементного дисбаланса окружающей среды. В проспективное когортное исследование включили 549 беременных и 31 женщину вне беременности, не имеющую хронических заболеваний, практически здоровую на момент обследования по специально разработанной карте. Обследования женщин проводились на ранних сроках беременности и в динамике (16-24 недели, 28-32 недели, 34-38 недель). Для постановки

диагноза анемических состояний были использованы диагностические программы: минимальная (скрининговая), максимальная и углубленная. Основными критериями диагностики анемических состояний при беременности стали показатели гемоглобина (Hb) менее 115-110 г/л в зависимости от триместра беременности, снижение сывороточного Fe менее 12 мкмоль/л, сывороточного ферритина менее 15 мкг/л при железодефицитном характере заболевания. Диагноз железонасыщенных состояний ставился при таких же показателях гемоглобина, но содержание сывороточного Fe превышало 12 мкмоль/л, сывороточного ферритина – 15 мкг/л. Все беременные были разделены на 5 групп в зависимости от данных красной крови и обмена железа: группа сравнения (контроля), группы с латентными анемическими состояниями, с сидероахрестическими анемиями, с латентным дефицитом железа, с железодефицитными анемиями. Шестая группа состояла из женщин детородного возраста вне беременности. Согласно поставленным задачам дополнительно проводилось обследование женщин с определением показателей эритроцитометрии, трансформации эритроцитов, ОЖСС, микроэлементного, тиреоидного статуса крови, процессов свободно-радикального окисления, в том числе глутатиона.

Оценка состояния здоровья и группировка детей проводились у 116 человек в зависимости от форм анемических состояний, которые перенесли их матери во время беременности (ЖНС, ЖДС и смешанный вариант анемий, т.е. за период беременности женщина перенесла ЖНС и ЖДС) и получали схемы лечения соответственно выявленным изменениям. Для сравнения были проведены ретроспективные когортные исследования по оценке состояния здоровья детей (30 человек), матери которых перенесли анемические состояния во время беременности, без уточнения характера заболевания и получали лечение в виде препаратов железа, короткими курсами. Состояние здоровья детей оценивалось в определенные возрастные периоды (1, 3, 6, 9 месяцев и в 1 год) по результатам физического, нервно-психического развития, соматического статуса.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере и включала широкий спектр классических статистических методов (программы «Excel 2003», «Statistica», версия 6).

Проведенные нами исследования показали, что в условиях Приамурского региона, характеризующегося микроэлементным дисбалансом в окружающей среде (природный недостаток йода и селена, избыток марганца и железа, а также нарушения соотношения других микроэлементов, в том числе и за счет техногенного загрязнения), среди экстрагенитальной патологии у беременных женщин лидируют анемические состояния. За последние 22 года их частота выросла почти в 2 раза, частота анемий, осложнивших роды, за этот же период увеличилась в 3,8 раза. На достаточно высоком уровне, превышающем общероссийские показатели, остается заболеваемость детского населения. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями частоты анемических состояний у детей первого года жизни и частоты анемий во время беременности и родов. Используя разработанный нами алгоритм диагностики с учетом рекомендаций ВОЗ, дана характеристика структуры различных форм анемических состояний у беременных женщин Приамурья, в общем, и в различные сроки гестации. Достаточно высок процент (36,5 %) анемических состояний с нормальными показателями ферродинамики. Дефицит железа представлен преимущественно скрытой (латентной) формой (47,4%). К концу беременности (3-ий триместр) в 5 раз увеличилась частота явного (ЖДА) дефицита железа, в 2 раза – САА. Представленные данные подчеркивают роль региональных экологических факторов в формировании анемических состояний. В последние годы увеличился интерес не только к железodefицитным анемиям, но и состояниям с нормальным содержанием железа в сыворотке крови и в депо [15, 16, 18, 31, 54, 71, 180].

Одна из задач исследований заключалась в определении клинических особенностей анемических состояний с учетом их характера у женщин в период беременности. Проведенный сравнительный анализ выявил ряд общих симптомов и особенностей для каждой формы изучаемого состояния. Отличительный симптомокомплекс для ЛАС включал головокружение, затрудненное глотание, запоры, мушки перед глазами, незначительные носовые кровотечения по утрам. Клинические признаки при САА к двум последним симптомам дополнились одышкой при физической нагрузке, тошнотой, ломкостью ногтей, жжением языка.

Для ЛДЖ было характерно выпадение волос, бледность, усиленное слюноотделение, мышечные боли и слабость, сердцебиение при физической нагрузке. При ЖДА, как проявление явного дефицита железа, более часто встречались сонливость, сухость кожных покровов, снижение работоспособности, пристрастие к запахам, сердцебиение даже в покое. Значительно увеличился процент беременных с бледностью, усиленным слюноотделением, мышечными болями и слабостью.

Достоверными отличительными симптомами для ЖДА стали бледность кожных покровов ($p < 0,05$) и мышечные боли, слабость ($p < 0,05$). Характерной особенностью клинического проявления САА явились обмороки ($p < 0,05$).

Клиническая картина при дефиците железа совпадает с данными ряда авторов [9, 15, 16, 18, 25, 31, 54, 59, 70, 71, 79, 180, 194, 214, 215, 246].

Сравнивая данные, полученные при проведении анализов гемограммы у беременных женщин с нормальными показателями красной крови на момент обследования и женщин такого же возраста вне беременности, выявлены достоверные результаты с признаками напряжения некоторых элементов периферического звена эритрона. В группе сравнения у женщин вне беременности - это повышение среднего объема эритроцитов. У беременных контрольной группы

параллельно изменениям, соответствующим периоду гестации, отмечены нарушения в виде уменьшения среднего объема эритроцитов (МСV), среднего содержания гемоглобина в эритроцитах (МСН) и, соответственно, увеличения концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС), которые свидетельствуют о скрытых патологических сдвигах в системе эритрона. При всех анемических состояниях отмечено достоверное снижение общего гемоглобина крови, количества эритроцитов, гематокрита, МСН, МСНС, увеличение палочкоядерных нейтрофилов, время свертывания и ускорение СОЭ. Выявлены особенности ЛАС и САА, которые заключались в достоверном повышении МСV и снижении лимфоцитов крови. Железодефицитные состояния характеризовались более выраженными достоверными изменениями в виде снижения цветного показателя, количества тромбоцитов, повышения базофилов, ретикулоцитов, сфероцитарного индекса, увеличения среднего диаметра и толщины эритроцитов.

Разработан и предложен для практического использования способ определения стадии дефицита железа при анемических состояниях, который на доказательной основе позволяет научно обосновать лечебно-профилактические мероприятия по коррекции недостаточности железа соответственно степени ее выраженности в организме женщины.

В биохимических показателях крови кроме повышения β -ЛП, которое определялось в период беременности, наблюдалось нарушение белкового и липидного обмена: повышение холестерина, тимоловой пробы и снижение АЛТ.

Оценка качественной характеристики эритроцитов в виде их трансформации показала, что у здоровых женщин вне беременности, проживающих в условиях Приамурского региона, отмечается снижение количества нормальных эритроцитов, ПКТ и повышение ИТ. На таком преморбидном фоне беременность только усугубляет имеющееся напряжение со стороны клеточного звена эритрона. Это

было подтверждено полученными нами данными: у беременных женщин достоверно снижены показатели дискоцитов, увеличен ИТ, повышено число переходных форм эритроцитов за счет сфероидов, которые являются первым этапом изменений при трансформации. На основании обследований беременных женщин с анемическими состояниями и полученных статистически достоверных данных следует выделить 2 пути трансформации: при ЖДА – стоматоцитарный, при САА – смешанный с преобладанием эхиноцитарного.

В работах по изучению анемий авторы используют отдельные показатели для оценки состояния эритрона, но это больше относится к ЖДА [25, 31, 54, 70, 71, 194, 214, 246, 279, 281]. Немногочисленные сведения по трансформации эритроцитов [11, 34, 111, 122, 135, 189], особенно это касается беременных женщин. В настоящей работе не только определены пути трансформации при беременности, но и выявлены их особенности при различных формах анемических состояний.

Проведенные исследования по изучению особенностей микроэлементного состава крови убедительно показали и подтвердили, что анемические состояния нельзя расценивать как нарушение метаболизма только железа, а дисбаланс других микроэлементов как последовательные изменения. Проживание беременных женщин в условиях биогеохимической провинции с недостатком I, Se, избытком Mn и Fe в окружающей среде способствовало развитию определенного микроэлементного статуса крови, соответствующего экологическим особенностям региона. Это позволило с позиций доказательной медицины отнести анемические состояния к полимикроэлементозам и обосновать коррекцию выявленных нарушений.

Проводился анализ тех микроэлементов, которые прямо или косвенно участвовали в гемопоэзе и были связаны с биохимическим своеобразием региона проживания.

Содержание Cu в сыворотке крови у женщин вне беременности находилось в пределах нормы. У беременных женщин группы сравнения содержание Cu в сыворотке соответствовало верхней границе, но в сравнении с показателями женщин вне беременности результаты были достоверно выше. При анемических состояниях Cu сыворотки крови достоверно выше при САА, при ЛДЖ и более выражено при ЖДА. Практически у всех беременных женщин (99,3%), включая группу сравнения и все формы анемических состояний, отмечалось снижение Cu в форменных элементах в 2–3 раза.

Содержание Co в сыворотке крови в группе сравнения не отличалось от такового у женщин вне беременности. Достоверное снижение выявилось при ЛАС, более выраженное при явных анемиях независимо от характера ферродинамики. В форменных элементах крови отмечена тенденция к повышению Co , начиная с группы сравнения у беременных, при ЛАС, ЛДЖ, ЖДА, достоверное повышение при САА. Представленные данные указывают на изменение соотношения между содержанием Co в сыворотке и форменных элементах непосредственно при анемиях, снижение в жидкой части крови и повышение в клеточной составной, особенно при САА.

У обследованных беременных без каких-либо изменений со стороны красной крови и ферродинамики отмечалось некоторое повышение Mn в сыворотке в сравнении с показателями группы женщин вне беременности. При анемических состояниях констатировалось достоверное увеличение содержания микроэлемента при всех формах анемических состояний. В форменной части крови при ЛДЖ содержание Mn оставалось на уровне группы сравнения, а при ЖДА – резко возрастало. ЛАС у беременных сопровождалось тенденцией к повышению Mn в форменных элементах, САА – достоверным его повышением.

Подобные данные по изменению Cu , Co , Mn были получены авторами ранее [26, 116, 161], дополнены в более поздний период [151, 213, 225, 226, 230], однако больше внимания уделено их

действию на организм. Не в полной мере исследованы клинические проявления микроэлементов, особенно при анемических состояниях у беременных женщин.

В последние годы особенное внимание обращено на роль Se в поддержании физиологических функций организма и его значимость в патологических процессах [56, 75, 179, 185, 210, 211, 212].

В ходе проведенных исследований было установлено, что во время беременности средние показатели содержания Se в сыворотке крови в 5-ти изучаемых группах достоверно не отличались и соответствовали показателям нижней границы нормы или незначительно сниженными, что подтвердилось и квартильным анализом. Более значимым, на наш взгляд, является определение микроэлементов в форменных элементах крови. Данные исследования выявили снижение уровня Se относительно группы сравнения при ЛАС, ЛДЖ и достоверно низкое содержание при САА и ЖДА. Соотношение между содержанием Se в сыворотке крови и форменных элементах выше при всех анемических состояниях, более выражено при ЖДА, что доказывает снижение элемента непосредственно в клетках крови.

Более четкое представление по обеспеченности Se беременных женщин дал анализ процентного соотношения в каждой группе. Отмечен дефицит селена в сыворотке крови у 65,9% обследованных женщин группы сравнения, в форменных элементах крови у 33,3% человек. При анемических состояниях изменения были более выражены. При САА недостаток Se в сыворотке крови встречался у 51,4% беременных, при этом дефицит в форменных элементах крови возрос до 90,3% обследованных. Такая же тенденция сохранялась и при железодефицитных состояниях. Латентный дефицит железа сопровождался недостатком Se в 50,0% случаев и в сыворотке, и в форменных элементах крови. При истинных ЖДА число беременных с дефицитом Se в сыворотке крови достигло 59,1%, в форменных элементах – 90,6%.

Полученные результаты дополнили имеющиеся данные по оценке селенового статуса в условиях Хабаровского края, в том числе у беременных женщин, представленные Пестриковой Т.Ю. (1998), Сенькевич О.А. (2006, 2009).

К малоизученным микроэлементам относится литий (Li). Одно из его основных действий является влияние на поддержание гомеостаза Na, K, Mg, Ca. Имеются сведения [179, 223], что он может изменять метаболизм жирового и углеводного обменов, выработку тиреоидных гормонов, активность ПОЛ.

По данным наших исследований особенностью микроэлементного статуса крови у женщин в период гестации было достоверное повышение Li при железонасыщенных анемических состояниях (ЛАС, САА) в сыворотке крови и в форменных элементах. При ЛДЖ выявилась только тенденция к увеличению Li, ЖДА сопровождалась неизменным статусом по сравнению с группами вне беременности и группой сравнения во время беременности.

Достаточно изучена роль Pb в развитии анемических состояний [15, 18, 71, 151, 179, 223]. Несмотря на загрязненность данным микроэлементом крупных городов, достоверных различий по показателям среднего содержания Pb в обследованных группах женщин нами не обнаружено. Однако наличие достоверных корреляционных связей между содержанием Pb в крови и другими показателями эритрона, усиление коэффициентов корреляции и увеличение их частоты соответственно проявлениям анемических состояний (скрытый и явный характер железонасыщенных и железодефицитных состояний) у беременных женщин, более компактное расположение случаев САА, ЖДА в районах г. Хабаровска со значительным превышением ПДК в окружающей среде по свинцу [61], свидетельствуют о напряжении, «кризисе» в обменных процессах, связанных с эритропозом. Это доказательно позволяет говорить о влиянии данного микроэлемента на

функциональное состояние эритронов при беременности, несмотря на субнормальные показатели Рb в крови.

Необходимость определения уровня йодидов исходила из особенностей Приамурского региона и оценивалась по результатам их содержания в цельной крови. Отмечалась сниженная средняя концентрация йодидов крови во всех наблюдаемых группах с более выраженной тенденцией при САА. Минимальные значения показателей констатировались при дефиците железа: ЛДЖ и ЖДА. В связи с этим дана оценка степени выраженности дефицита йода в конкретной популяции женщин, проживающих в Приамурском регионе.

В ходе проведенных исследований, было установлено, что в группах сравнения, как вне беременности, так и у беременных на ранних стадиях гестации без каких-либо изменений со стороны красной крови и ферродинамики достоверных различий в соотношении нормального и дефицитного содержания йодидов крови не обнаружено.

Выраженность недостаточности йода определила глубину его дефицита при беременности. У беременных даже в группе сравнения нормальные показатели йодидов крови (20-50 мкмоль/л) отмечались лишь в 14,9% случаев. При анемических состояниях число женщин, не имеющих отклонений со стороны йодидов крови на момент обследования, в 1,5-1,7 раза, а при ЖДА в 4,4 раза меньше. Кроме дефицита дисбаланс, сопровождающий беременность, проявился и в повышенных показателях (более 50 мкмоль/л) йодидов крови (САА – 1,1%, ЖДА – 4,6%), этого не наблюдалось у женщин вне беременности. Резко выраженную йодную недостаточность до 6,31-6,95 мкмоль/л испытывали 75,0% женщин с САА и 69,3% с ЖДА.

Несмотря на то, что оценка йодного статуса была проведена на основе определения галогена в крови с использованием йодселективных электродов, полученные данные сопоставимы с результатами многочисленных работ [38, 89, 100, 108, 282], в том

числе проведенных в условиях Приамурья методом йодурии, предложенной ВОЗ [93, 213, 220, 262].

В условиях недостаточности йода безусловно страдает щитовидная железа (ЩЖ). Среди обследованных женщин патология ЩЖ в целом выявлена у 29,6% беременных, что на 14,4% выше показателей Центральной России (Московская область) [199]. В спектре заболеваний преобладал зоб (в 68,3% случаев), диффузные изменения составили 75,6% случаев, узловые – 15,6%, кистозные – 4,4% беременных и в 2,2% случаев изменения носили смешанный характер. У беременных с анемическими состояниями, проживающих в условиях Приамурского региона, при САА в 11,4% случаев отмечен функциональный гипотериоз, при ЛДЖ у 10% женщин, при ЖДА – у 12,8% человек.

Проведенные исследования убедительно показали и подтвердили, что анемические состояния нельзя расценивать как нарушение метаболизма только железа, а дисбаланс других микроэлементов как последовательные изменения. Проживание беременных женщин в условиях биогеохимической провинции с недостатком I, Se, избытком Mn, Fe в окружающей среде способствовало развитию определенного микроэлементного статуса крови, подобного экологическим особенностям. Это позволяет с позиций доказательной медицины отнести анемические состояния к полимикроэлементозам и обосновать коррекцию выявленных нарушений.

Важно отметить, что по данным разработанной нами методике по определению чувствительности мембран эритроцитов в условиях региона с дисбалансом микроэлементов в окружающей среде у беременных женщин, страдающих анемическими состояниями, выявлены изменения в виде клеточной патологии эритроцитарного пула гемопоэза. Повышенная чувствительность их мембран более выражена к свинцу (в 59,4–86,7% случаев) и никелю (у 71,0–92,3% беременных), микроэлементам, относящимся к группе токсических. Несмотря на свою эссенциальность, количество женщин с

повышенным коэффициентом чувствительность к марганцу также достаточно велика, особенно при ЖДА (81,8%). Расчеты коэффициентов чувствительности эритроцитов к тяжелым металлам позволило доказать участие некоторых микроэлементов в формировании анемических состояний и обосновать дополнительные пути коррекции выявленных нарушений.

При изучении и оценке состояния свободно-радикальных процессов методом хемилюминесценции выявлено угнетение антиоксидантной антирадикальной защиты (АОЗ), обусловленное имеющимся микроэлементным дисбалансом и дислипидемией, у беременных с анемическими состояниями в 1,4–2,4 раза чаще, чем в группе сравнения, снижение резистентности к перекисному окислению – в 1,2–2,1 раза, в том числе за счет нарушений в редокс-системе глутатиона. Снижение АОЗ способствовало усилению активации системного свободнорадикального окисления, увеличению скорости образования перекисных радикалов и накоплению гидроперекисей липидов у беременных женщин в 1,2–1,4 раза при ЖНС, в 1,5–2,4 раза при ЖДС. Проведенный корреляционный анализ показал достоверную связь процессов СРО и состояния клеточных мембран эритроцитов, подчеркивая важную роль нарушения биогенеза АКМ в дестабилизации мембранных структур клеток и формировании анемических состояний у беременных женщин, проживающих в условиях Приамурского региона. Выявленные нарушения свободно-радикальных процессов у женщин в зависимости от формы анемических состояний с учетом микроэлементных изменений и экологической направленности внесли некоторые уточнения в патогенетические аспекты формирования анемий при беременности, дополнили имеющиеся в литературе сведения [1, 12, 14, 45, 46, 67, 99, 181].

Таким образом, статистический анализ полученных данных по обследованию женщин репродуктивного возраста вне и во время беременности, при анемических состояниях, проживающих в

условиях дисбаланса микроэлементов в окружающей среде, выявил функциональное напряжение периферического звена эритрона. Оценив полученные результаты, представляется возможным считать, что имеет место клеточная патология, связанная с функциональным нарушением мембран эритроцитов, приводящая и поддерживаемая нарушениями липидного и белкового обмена, первопричиной которых являются экологические особенности региона проживания, влияющие на микроэлементный, тиреоидный и свободно-радикальный статус организма, а, следовательно, на ферментативную активность всех клеток. Учитывая результаты проведенных исследований и данные литературы, был разработан и предложен рабочий вариант дескриптивной (структурно-функциональной) модели эритрона, уровни пространственно-временной организации биологической системы «Эритрон» и схема патогенеза анемических состояний у беременных женщин (Рис. 1, 2, 3).

Расширение программ для диагностики функционального состояния системы эритрона позволило в более ранние сроки выявить явные и скрытые нарушения и провести их коррекцию с учетом региона проживания. Использование патогенетически обоснованных схем лечения различных форм анемических состояний (ЖДС, ЖНС, смешанная группа) у беременных в условиях определенного микроэлементного дисбаланса в окружающей среде и в крови женщин способствовало повышению качества терапии при данной патологии, особенно это касалось лечения ЖНС. Уровень общей эффективности, как важнейшей характеристики качества системы и качества решений, представлен положительными результатами клинической, фармако-экономической и социальной эффективности.

Клиническая эффективность комплексного лечения оценивалась у беременных женщин с различными формами анемических состояний соответственно разработанным алгоритмам диагностики и коррекции.

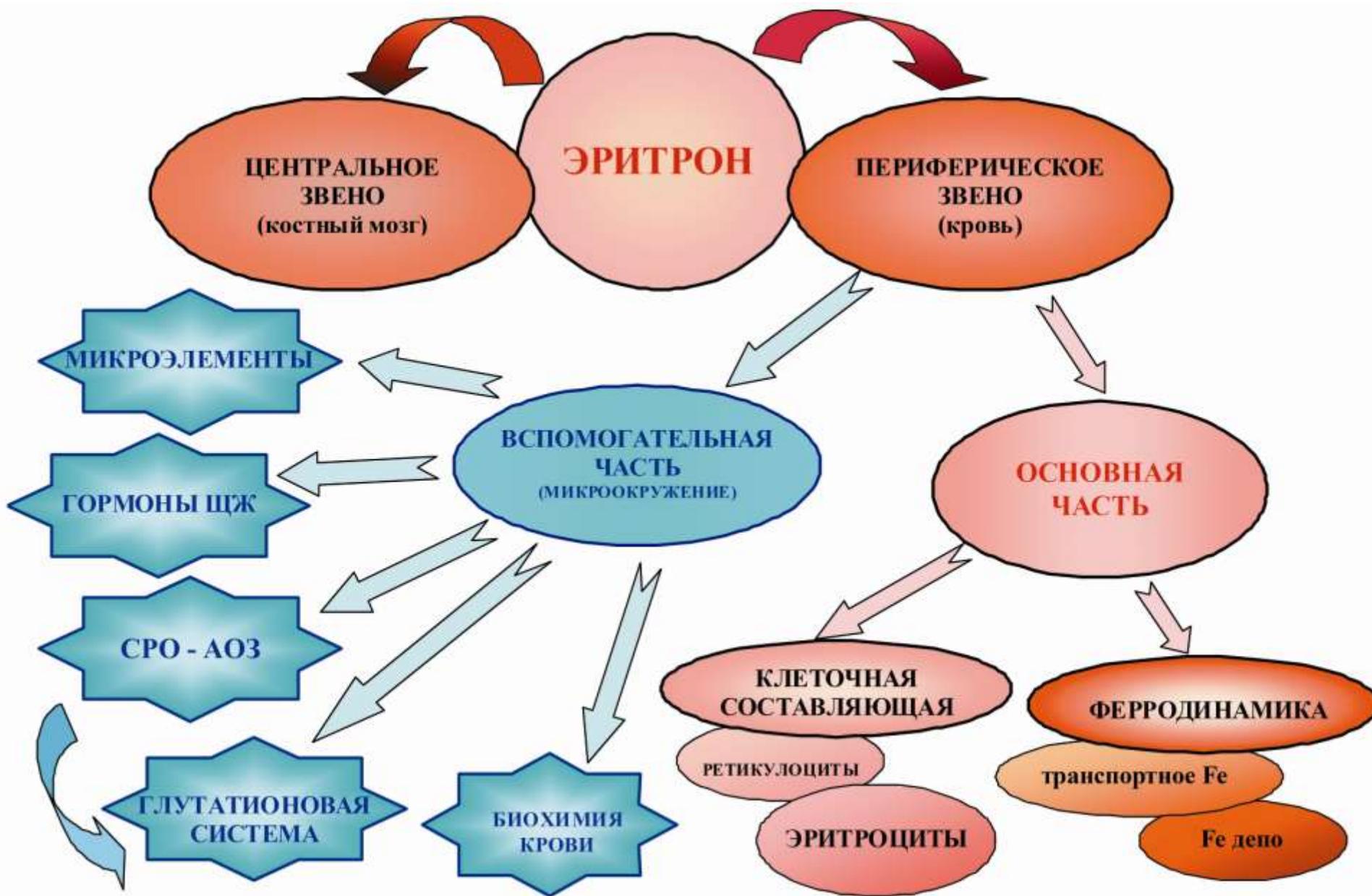


Рис. 1 Дескриптивная модель эритрона (рабочий вариант).



Рис. 2 Уровни пространственно-временной организации биологической системы «Эритро́н».



Рис. 3 Схема патогенеза анемических состояний у беременных женщин (по данным литературы и собственных исследований).

Сложность решения вопроса заключалась в том, что при длительном (до 7–8 месяцев), регулярном динамическом наблюдении беременных могут изменяться варианты анемических состояний, требующие коррекции дальнейшей терапии. В связи с этим появилась необходимость в суммарном коэффициенте, который бы включал постановку диагноза по основным параметрам с учетом проводимого лечения за весь период беременности (интегральный балльный показатель – ИБП). Эффективность лечения оценивалась по 5 уровням. Обследованные женщины были разделены на группы в зависимости от диагноза и получаемого лечения.

Первую группу (ЖДС – железодефицитные состояния) составили беременные с дефицитом железа (скрытого и явного), выявленного в течение всего периода гестации. Комплекс терапии состоял из обязательного приема препаратов железа, фолиевой кислоты, препаратов йода, селена. Дозы коррекции недостаточности микроэлементов соответствовали суточным потребностям. Во вторую группу (ЖНС – железонасыщенные состояния) вошли беременные с анемическими состояниями сидероахрестического характера. Вторая группа получала лечение в виде витаминно-энергетического комплекса (витамины группы В, фолиевая кислота) и дополнительного приема препаратов йода и селена. В третью группу (смешанную) вошли беременные, у которых за весь период гестации были диагностированы анемические состояния различного характера. Лечение назначалось соответственно выявленным нарушениям.

Соответственно разработанному и предложенному ИБП и 5-ти уровневой оценке эффективности терапии положительный результат от полученного комплексного лечения соответствующего диагнозу, наблюдался у 53,6% женщин с положительным ИБП и достоверно отличался от группы беременных, не получавших подобные комплексы - 11,4%, где ИБП носил отрицательный характер. Подобная достоверно значимая тенденция сохранялась при детализации оценки ИБП в

зависимости от форм анемических состояний (ЖНС, ЖДС и их сочетании).

Дефицит йода в окружающей среде Приамурского региона [95, 109, 127] и в крови у 91,6% беременных позволил отнести их к группе женщин с ЙДС, а также показал необходимость поиска новых обоснованных дополнительных методов коррекции выявленных нарушений. Разработанный и запатентованный нами способ лечения йоддефицитных состояний у беременных женщин подразумевает дополнительный прием йодсодержащего лечебно-профилактического продукта «Ламифарэна» к стандартным препаратам йода. Сравнительный анализ групп с ЖНС и ЖДС, получавших и не получавших дополнительно к комплексной терапии лечебный продукт показал, что в условиях йоддефицитных провинций назначение суточной потребности йода в виде 200 мкг не полностью решает вопрос коррекции дефицита йода у беременных женщин. Более эффективно дополнительное включение йодсодержащего продукта-энтеросорбента «Ламифарэна» в комплексное лечение ЙДС, к которым относятся анемические состояния.

Для анализа фармако-экономической эффективности согласно стандартам [58, 277] и с учетом интегральной оценки клинической эффективности (Hb, сывороточное Fe и ферритин) нами был введен коэффициент экономической эффективности терапии (КЭЭТ). Коэффициент позволил рассчитать эффективные затраты для предлагаемых нами алгоритмов лечения при ЖНС, ЖДС и в смешанной группе. Достоверно ниже оказались эффективные затраты при традиционных, наиболее часто используемых в практике схемах терапии. Из полученных данных следует, что общая курсовая стоимость предлагаемых нами схем не значительно превышала обычное лечение, при этом эффективность затрат была достоверно выше, особенно при ЖНС. Для оценки социальной эффективности проведен сравнительный анализ показателей частоты анемических состояний у беременных женщин, наблюдавшихся на базе женской консультации № 2

г. Хабаровск с 2001 г. по 2006 г. и получавших лечение по поводу дефицитных состояний (анемических, в том числе железодефицитных, йод- и селендефицитных). Полученные данные показали постепенный плавный спад частоты анемий с 74,9 % в 2000 году до 19,8% в 2006 году, что в итоге привело к сокращению данной патологии в 3,8 раза. По уровню абсолютного прироста (или убыли) частоты анемических состояний за период наблюдения из 11 лечебных учреждений такого же профиля наиболее выраженный эффект получен в женской консультации № 2 (-42,6), превышающий общегородской показатель (-8,7) в 4,9 раза.

Таким образом, использование патогенетически обоснованных схем лечения различных форм анемических состояний (ЖДС, ЖНС, смешанная группа) у беременных в условиях определенного микроэлементного дисбаланса в окружающей среде и в крови женщин способствовало повышению качества терапии при данной патологии. Уровень общей эффективности, как важнейшей характеристики качества системы и качества решений, представлен положительными результатами клинической, фармако-экономической и социальной эффективности.

Для решения одной из задач исследования по оценке состояния здоровья детей с позиций клинико-диагностической информативности показателей функционального состояния эритрона у женщин в период гестации на основе данных, сгруппированных по срокам беременности, были выявлены репрезентативные факторы для прогнозирования и создания медико-математической модели соматической патологии в раннем возрасте. На основе выявленных отклонений в некоторых показателях эритрона и проведенного статистического анализа, были просчитаны прогностические сценарии развития патологии у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Оценка реализации патологических процессов у детей первого года жизни проводилась по суммарному коэффициенту прогноза (СКП) у женщин во время беременности и степени выраженности: минимальная, низкая и высокая. При значениях СКП

приближенных или равно 1 – вероятность развития, например, ЖДС наиболее высокая и определялась с точностью 74,1-98,9 % в зависимости от срока беременности и возраста ребенка. Проведенные исследования и полученные данные стали основой для разработки прикладных медико-математических моделей, которые обеспечили решение проблем по прогнозу не только ЖДС, но и наиболее часто встречающейся патологии в наблюдаемой группе детей: атопический дерматит, микробиоценоз кишечника, дисплазия тазобедренных суставов, кривошея.

Исходя из полученных данных, следует заключить, что для улучшения здоровья будущего ребенка беременная женщина должна быть обследована на ранних сроках гестации и в динамике в полном предлагаемом объеме с расчетом прогностических сценариев для наиболее часто встречающейся патологии.

Конечным результатом настоящей работы явилась оценка состояния здоровья детей раннего возраста (в сроки 1, 3, 6, 9 месяцев и в 1 год), рожденных от женщин с различными формами анемических состояний во время беременности. Сравнивались 3 основные группы: дети, рожденные от матерей, перенесших ЖНС, ЖДС и от матерей со смешанным вариантом анемических состояний, с группой детей, матери которых страдали анемиями и не получали разработанный нами комплекс терапии.

Из данных физического развития следует, что дети, матери которых не получали разработанное нами комплексное лечение, (группа сравнения), чаще имели нарушения физического развития в виде дисгармоничного, за счет макро- или микросомии. Следовательно, в основных группах детей показатели физического развития были выше. Направленность и тенденции таких результатов сохранялись во всех группах и исследуемых возрастных периодах на протяжении первого года жизни. Достоверно значимые величины получены у детей в 9 и 12 месяцев от матерей с ЖНС и ЖДС во время беременности. При лечении беременных препаратами железа и витаминными комплексами

(смешанная группа) число детей с мезосоматическим и гармоничным типом физического развития достоверно выше.

Важным моментом в характеристике детей раннего возраста следует считать состояние нервно-психического развития (НПР). В группе сравнения число детей с задержкой НПР превышало показатели в основных наблюдаемых группах в 1,9-2,4 раза. На втором году жизни не только сохранялась такая же тенденция, но и имело место, более выраженное соотношение показателей задержки НПР в основных группах и группе сравнения (2,0 – 4,3 раза). Из чего следует, что процент детей с нормальным НПР на первом году жизни выше, а в группах ЖДС и смешанной - достоверно выше, чем в группе сравнения.

Общая двигательная активность детей оценивалась по удерживанию головы в вертикальном положении, способностью ребенка самостоятельно сидеть, стоять, ходить. Сопоставляя полученные данные с группой сравнения, очевидно, что общая двигательная активность проявляется в более раннем возрасте у тех детей, матери которых получали адекватную форме анемического состояния терапию (соответственно ЖНС, ЖДС), особенно у детей в смешанной группе.

У детей до 1 года наиболее часто низкая и сниженная резистентность встречалась при перенесенных ЖДС женщинами во время беременности. Резкое снижение резистентности на 2-ом году жизни, по нашему мнению, обусловлено переходом на другой тип питания, процессами дизадаптации в условиях социализации ребенка. Повышение уровня низкой и сниженной резистентности у детей при перенесенных женщинами ЖНС, зарегистрировано в 6 раз чаще, чем на 1-ом году жизни, при перенесенных смешанных формах – в 4 раза, тогда как при ЖДС – только в 2 раза. На 3-ем году жизни защитные и адаптационные возможности детей улучшились, следствием этого стало повышение хорошей и высокой резистентности. В группе сравнения достоверно выше процент детей со сниженной и низкой резистентностью на первом году жизни. В возрасте 1-2 лет эти показатели имели только тенденцию к повышению. Таким образом, 2-й

год жизни детей по оценке резистентности можно назвать критическим, что требует дополнительных мер по профилактике острых заболеваний в данный возрастной период.

Соматическая патология оценивалась клинически, подтверждалась дополнительными методами диагностики, консультациями узких специалистов. На первых месяцах жизни наиболее часто встречались перинатальные поражения нервной системы (ППНС), которые проявлялись в виде синдромов церебральной возбудимости, депрессии, вегето-висцеральных расстройств, гипо- и гипертонуса, значительно реже встречался синдром ликворо-сосудистой дистензии. Ранняя диагностика и синдромологическое уточнение ППНС определили содержание и объем необходимой терапии.

Наиболее часто кожные проявления атопического дерматита диагностированы у детей, родившихся от матерей с ЖНС и ЖДС, почти в 2 раза реже – при смешанных формах анемических состояний у матерей, которые получали более широкий спектр лечебных мероприятий по поводу анемий железодефицитного и сидероахрестического характера.

Микробиоценоз кишечника наиболее часто встречался в группе детей, матери которых перенесли ЖДС во время беременности. Такая ситуация вполне объяснима более выраженными ферментативными изменениями при наличии дефицита железа, а также может быть обусловлена такими факторами как экстрагенитальная патология матери, отягощенное течение беременности, родов, нарушение вскармливания ребенка.

Частота выявления тимомегалии в группах детей достоверно не отличалась и составила 25,8 – 30,8%. Достаточно часто встречалась дисплазия соединительной ткани, которая выражалась в наличии аномально расположенной хорды, незаращении овального окна. Изменения в виде систолического шума, обусловленные наличием дополнительных хорд в полостях сердца, отмечались более, чем у половины детей из группы с ЖДС. У детей, рожденных от матерей с

анемиями смешанного генеза, в 2,4-2,8 раз реже встречалось НОО, чем при ЖНС и ЖДС. Частота ДТБС у детей от матерей с ЖДС в 1,7-2,2 раза выше, чем в остальных сравниваемых группах. Отмечен более низкий уровень частоты кривошеи среди наблюдаемых детей в группе от матерей, с перенесенными сочетанными вариантами анемических состояний, в сравнении с ЖНС и ЖДС. Заболеваемость детей группы сравнения достоверно не отличалась по наиболее часто встречающейся патологии. Достаточно высокая встречаемость соматической патологии в основных группах детей, связана с регулярным наблюдением, использованием ранней и более полной диагностики.

Реализация факторов риска развития анемий у детей, рожденных от женщин с анемическими состояниями в период беременности, проводилась соответственно разработанному алгоритму и включала в себя показатели гемограммы и обязательное определение ферродинамики (сывороточное Fe, ферритин, ОЖСС, КНТ). Исчерпывающий учёт заболеваний проводился на основании медико-статистического показателя – распространённости – охватывающего не только впервые зарегистрированные заболевания в данном году, а все заболевания, послужившие поводом для очередных обращений в этом году. У детей первого года жизни распространённость анемических состояний за этот период составила 55,7% случаев, из них ЖДС – 40,2%, САА – 12,4% и 3,1% - смешанные формы. У остальных детей изменений со стороны красной крови и ферродинамики не отмечалось.

Полученные данные показали, что если женщина во время беременности переносила ЖНС или ЖДС, то у детей в 47,4% и 44,7% наблюдений соответственно отмечались ЖДС скрытого или явного характера. Лечение по поводу и ЖНС, и ЖДС в разные сроки беременности (смешанная группа) способствовало снижению дефицита железа у их малышей (29,0%). У детей в возрасте до 6 месяцев САА встречалась в 2,6 раза чаще при перенесенной матерью САА, в 5,1 раза чаще при смешанных вариантах анемий, чем при ЖДС во время беременности. К концу первого года данная форма анемий отмечалась с

одинаковой частотой у детей, рожденных от женщин с ЖДС (17,4%) и их сочетание с ЖНС (17,6%) в период гестации. Третья часть детей от женщин с ЖНС и ЖДС перенесли ЖДС в раннем возрасте (до 6 месяцев). Более высокие показатели распространенности анемического синдрома были характерны для ЖДС у детей 6-12 месяцев, особенно от женщин с ЖНС, ЖДС и в 1,7 раза реже от женщин со смешанными формами анемий. За период первого года жизни у детей смешанные формы анемических состояний встречались только до 6-ти месячного возраста в группе женщин со смешанными формами анемий (22,2%) и ЖДС (4,2%). Сочетания ЖНС и ЖДС у детей после 6 месяцев нами не отмечалось.

Полученные и представленные данные свидетельствуют о том, что состояние здоровья детей первого года жизни по многим параметрам выше в том случае, если их матери проходили полное обследование по предлагаемым нами алгоритмам на ранних сроках беременности и в динамике и получали патогенетически обоснованное лечение, соответствующее формам анемических состояний (ЖНС, ЖДС). Более выраженный положительный эффект отмечен при лечении анемических состояниях смешанного характера, т.е. когда за весь период гестации женщина переносила и ЖНС и ЖДС, при этом получала терапию с включением препаратов железа, витаминно-энергетического комплекса в сочетании с коррекцией микроэлементной недостаточности и свободно-радикального дисбаланса, которые были выявлены на разных сроках беременности.

Таким образом, проведенный анализ показал, что частота анемий у беременных женщин Приамурья в динамике 22-летних наблюдений возросла почти в 2 раза, частота анемий, осложнивших роды, - в 3,8 раза. В структуре анемических состояний у беременных женщин преобладают анемии с дефицитом железа (63,5 % случаев), преимущественно скрытой формы (47,4%). Выявлен высокий процент сидероахрестических анемий (36,5%). Частота анемических состояний

у детей в возрасте до 1 года взаимосвязана с данной патологией у матерей при беременности ($r = +0,73$) и родах ($r = +0,56$).

У женщин вне и во время беременности определено функциональное напряжение периферического звена эритрона, проявляющееся снижением количества дискоцитов на 40,5% и 44,2% соответственно, показателя компенсации трансформации - в 2,8 и 3,0 раза, повышением индекса трансформации - в 1,9 и 2,5 раза и сопровождающееся увеличением числа переходных форм эритроцитов до $42,53 \pm 0,72\%$ за счет сфероидов при повышенном содержании β -липопротеидов у беременных.

Выявлены морфологические особенности эритроцитов у беременных женщин в зависимости от характера анемических состояний в виде увеличения стоматоцитов ($6,02 \pm 1,01\%$) при железодефицитном варианте анемий, эхиноцитов ($5,69 \pm 0,99\%$) и стоматоцитов ($4,66 \pm 0,83\%$) - при железонасыщенном варианте заболевания. Определено своеобразие путей трансформации эритроцитарных клеток: при железодефицитных анемиях - стоматоцитарный путь, при сидероахрестических анемиях - смешанный с преобладанием эхиноцитарного.

При всех вариантах анемических состояний у беременных отмечены однонаправленные изменения ферродинамики крови (повышение общей железосвязывающей способности, латентной железосвязывающей способности, снижение коэффициента насыщения трансферрина), нарушения белкового и липидного обмена (повышение β -липопротеидов, холестерина, тимоловой пробы и снижение аланинаминотрансферазы), более выраженные при железодефицитных вариантах патологии.

Анемические состояния при беременности формируются на фоне сниженного содержания йодидов крови у 81,8-92,0% женщин, способствующего развитию патологии щитовидной железы, селена в сыворотке (50,0-75,0% наблюдений) и форменных элементах (50,0-90,6%), меди в форменных элементах (99,3%), дисбаланса других

микроэлементов крови (кобальта, марганца, лития), что позволяет отнести данную патологию к полимикроэлементозам.

Установлено угнетение антиоксидантной антирадикальной защиты у беременных женщин с анемическими состояниями в 1,4-2,4 раза чаще, чем в группе сравнения, снижение резистентности к перекисному окислению в 1,2-2,1 раза, в том числе за счет нарушений в редокс-системе глутатиона, на фоне которых имеет место декомпенсированная активация системного свободнорадикального окисления, увеличение скорости образования перекисных радикалов, накопление гидроперекисей липидов и, как следствие, дестабилизация мембранных структур, что является одним из основных механизмов в формировании анемических состояний.

Определена повышенная чувствительность мембран эритроцитов у беременных женщин к свинцу в 59,4-86,7% случаев, к никелю - у 71,0-92,3% беременных, к марганцу - у 40,0-62,5% женщин, более выраженная при железодефицитных анемиях (81,8%), что подтверждает участие микроэлементов в сохранении стабильности клеточных структур красной крови по результатам разработанной нами технологии и расчета коэффициента чувствительности мембран эритроцитов к воздействию тяжелых металлов.

Разработана программа диагностики, профилактики и лечения анемических состояний у беременных женщин и детей и оптимизированы научно-обоснованные схемы терапии различных вариантов патологии, предусматривающие коррекцию микроэлементной недостаточности и свободно-радикального дисбаланса (препаратами йода, селена, витаминно-энергетическими комплексами) дополнительно к стандартной ферротерапии.

Клиническая эффективность научно-обоснованных схем лечения анемических состояний у беременных женщин, основанная на разработанном нами интегральном бальном показателе (ИБП) наиболее высока при железонасыщенных анемиях (ИБП=1,38±0,17) по сравнению с железодефицитными анемиями (ИБП=0,47±0,09) и

смешанным вариантом анемий (ИБП = $0,42 \pm 0,08$). Фармако-экономическая эффективность затрат при данном виде терапии по сравнению с традиционными схемами лечения достоверно выше и составляет 47,3-77,1% против 7,7-25,0%. Социальная эффективность представлена снижением частоты анемических состояний у беременных в 3,8 раза в динамике 6-ти летних наблюдений.

Создана медико-математическая модель прогнозирования формирования ряда соматической патологии у детей грудного возраста с учетом показателей периферического звена эритрона у женщин на ранних сроках беременности и в динамике (16-24 нед., 28-32 нед.) с точностью от 72,5% до 98,9%.

У детей первого года жизни, родившихся от женщин с анемическими состояниями во время беременности и получавших лечение по разработанной нами программе с коррекцией микроэлементной недостаточности и свободно-радикального дисбаланса, показатели физического, нервно-психического развития и общей резистентности достоверно выше (на 12,0-46,0%), чем в группе детей, матери которых получали традиционную терапию по поводу анемий в период беременности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработана комплексная программа наблюдения беременных женщин, предусматривающая дополнительное определение показателей ферродинамики, йода, селена, свободно-радикального окисления и трансформации эритроцитов, коэффициента чувствительности мембран эритроцитов к микроэлементам. Оформлены патент на изобретение № 2332668 РФ от 27.08.08 г. «Способ определения чувствительности мембран эритроцитов к воздействию тяжелых металлов», алгоритм обследования беременных при постановке на учет в женской консультации (Приложение 1), алгоритм диагностики микроэлементозов, в том числе анемических состояний, у беременных женщин с учетом критериев в определенные сроки беременности (Приложение 2).

2. Оптимизированы научно-обоснованные схемы лечения (Приложение 3) на основе алгоритмов ранней диагностики анемических состояний у беременных женщин и дифференциального подхода к различным вариантам данной патологии, которые предусматривают обязательную коррекцию выявленной микроэлементной недостаточности и дисбаланса свободно-радикального окисления препаратами йода, селена, витаминно-энергетическими комплексами дополнительно к стандартной ферротерапии. Оформлен патент на изобретение № 2275922 РФ от 10.05.2006г. «Способ лечения йоддефицитных состояний у беременных женщин».

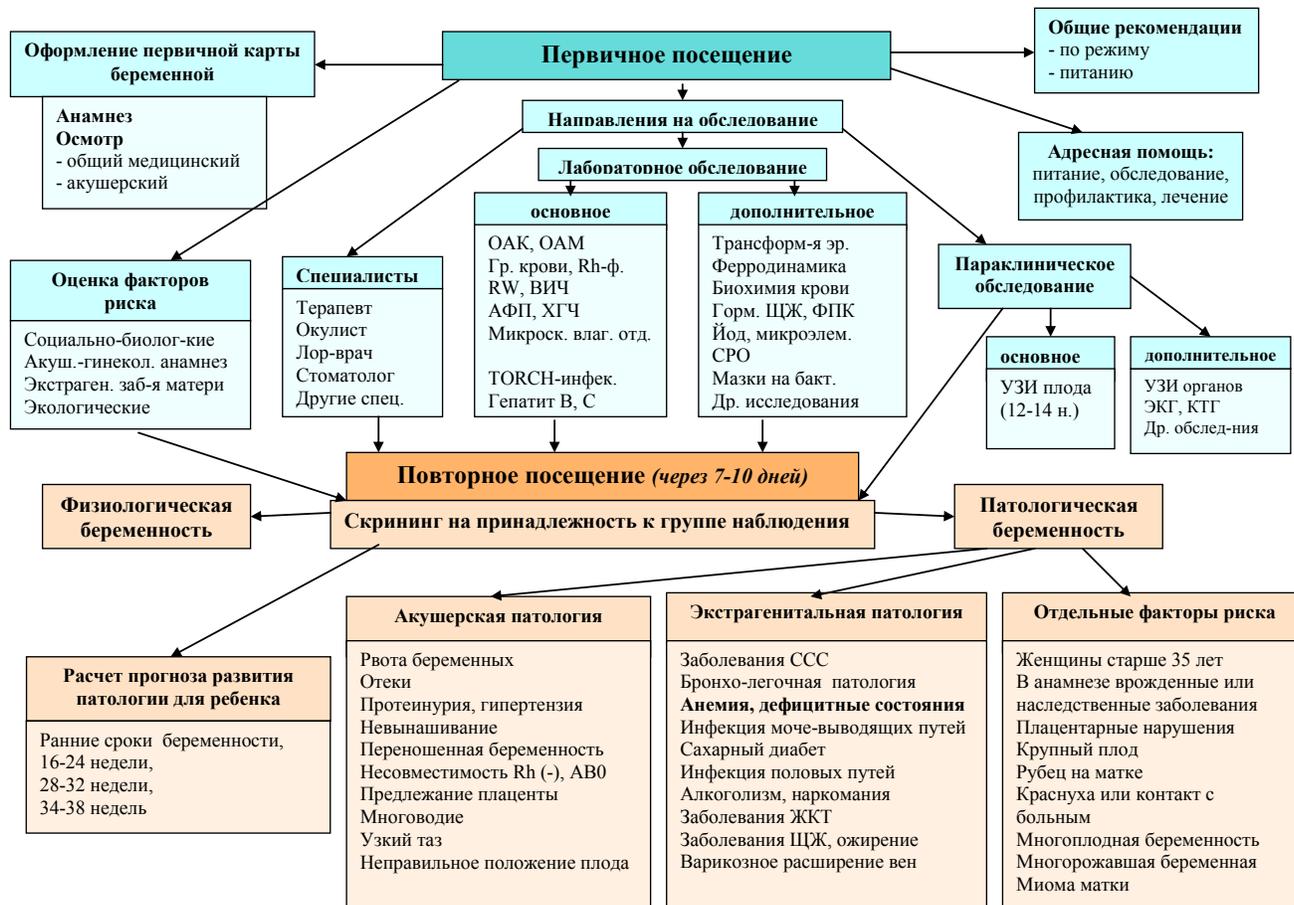
3. Разработаны и предложены алгоритмы диагностики, обследования и динамического наблюдения за женщинами в определенные сроки беременности для раннего распознавания антенатальных факторов риска и расчета прогностических сценариев возможного развития соматической патологии у детей первого года жизни.

4. Дополнительные методы обследования беременных с целью выявления изменений функционального состояния периферического

звена эритрона рекомендуется использовать не только при постановке женщины на учет, но и течение всей беременности при выявленных анемических состояниях (Приложение 4) с учетом срока гестации (16-24 недель, 28-32недель, 34-36 недель), что позволяет проводить своевременную диагностику нарушений, контролировать эффективность назначенной терапии.

5. Оценку эффективности лечебно-профилактических мероприятий при анемических состояниях у беременных женщин рекомендовано проводить комплексно с определением клинической, фармако-экономической и социальной эффективности, с использованием предложенного нами интегрального бального показателя и коэффициента экономической эффективности терапии.

Алгоритм обследования беременной женщины при постановке на учет в женской консультации

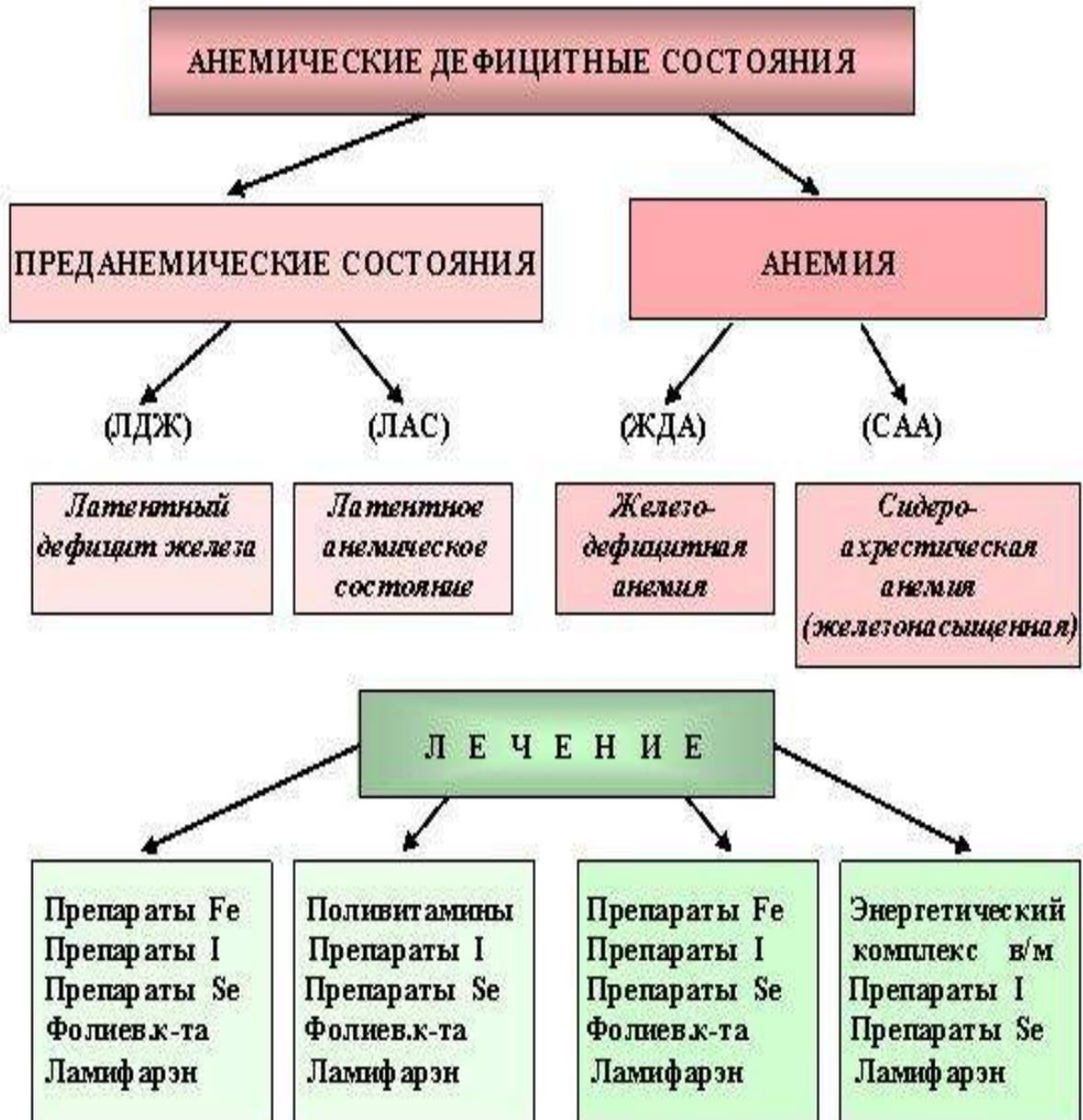


Алгоритм диагностики микроэлементозов у беременных женщин



Срок бер-ти		N	ЛАС	САА	ЛДЖ	ЖДА
<i>Основные скрининговые (необходимые) исследования</i>						
Нь	5-20 н.	120 >	119 - 115	114 и <	115 и >	114 и <
	21-30 н.	115 >	114 - 111	110 и <	114 - 111	110 и <
	31-40 н.	110 >		109 и <	110 и >	109 и <
Эр.			N или измен.	< 3,9	N или измен.	< 3,9
Ц.п.			N или измен.	> 0,85	N или измен.	< 0,85
Нt			34-42		33 и <	33 и <
Fe сыв		12,0-21,5	12,0-21,5		< 12,0	< 12,0
Фер.		15,0-150,0	15,0-150,0		и/или < 15,0	и/или < 15,0
<i>Дополнительные исследования</i>						
ОЖСС			30-84		30-84	> 84
КНТ			24-50		17-23	16 и <
ЛЖСС			38-60		> 60	> 60
Норма микроэлементов						
Йодиды в цельной крови			(мкмоль/л)	< 20,0		
Se	Сыворотка		(мкмоль/л)	< 1,0		
	Форменные элементы		(мкмоль/л)	< 1,0		

Алгоритм диагностики микроэлементозов у беременных женщин



Алгоритм наблюдения беременных женщин при анемии,
осложнившей беременность

Осмотры акушер- гинеколога	2 раза в 1 месяц	
Консультации специалистов	Терапевт – 2 раза в месяц Гематолог, по показаниям - др. специалисты	
Обследования первично и в динамике	основное	дополнительное
	ОАК (+ ретикул., тромбоциты) - 1 раз в м. Биохимия крови: общий белок, сывор. Fe, билирубин Др.– по назначению терапевта	Трансформация эр. Ферродинамика Биохимия крови Гормоны ЩЖ, йод Микроэлементы СРО Мазки на бакт. Др. обследования
Основные лечебно- оздоровительные мероприятия	<ul style="list-style-type: none"> - Сбалансированное питание, богатое белками, железом, витаминами. - Препараты железа, витаминотерапия. - Коррекция дисбаланса микроэлементов, системы «антиоксиданты-прооксиданты». 	
Показания к госпитализации	<ul style="list-style-type: none"> - Уточнение диагноза (характера анемии) в зависимости от общего состояния и гематологических показателей. - Отсутствие эффекта от амбулаторного лечения 	

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко, В. В. Антиоксиданты и антигироксанты в акушерстве. (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигироксантами) [Текст] / В. В. Абрамченко. – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Агаджанян, Н. А. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. В. Скальный. - М.: изд-во КМК, 2001. - 83 с.
3. Агаджанян, Н. А. Экологическая физиология человека [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. Г. Марачев, Г. А. Бобков. - М.: Издательская фирма «КРУК», 1998. - 416 с.
4. Агаджанян, Н. А. Экологический портрет человека и роль микроэлементов [Текст] / Н. А. Агаджанян, М. В. Велданова, А. В. Скальный. - М., 2001. - 236 с.
5. Агаджанян, Н. А. Экология человека и концепция выживания [Текст] / Н. А. Агаджанян, А. И. Воложин, Е. В. Евстафьева. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 240 с.
6. Азизова, Д. Ш. Состояние липидного обмена после тотальной овариэктомии на фоне заместительной гормонотерапии у женщин, проживающих в условиях хронического йододефицита [Текст] / Д. Ш. Азизова // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 152-154.
7. Айламазян, Э. К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода [Текст] / Э. К. Айламазян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - № 3. – С. 6-11.
8. Айламазян, Э. К. Гестоз теория и практика [Текст] / Э. К. Айламазян, Е. В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
9. Активность эритропоэтина у беременных с анемией и привычным невынашиванием [Текст] / В. А. Бурлев, В. М. Сидельникова, Т. И. Водолазская [и др.] // Проблемы репродукции. - 2001. - № 4. - С. 44-47.
10. Алексеев, Н. А. Анемии [Текст] / Н. А. Алексеев. – СПб.: Гиппократ, 2004. - 512 с.
11. Алферов, В. П. Характеристика морфологии эритроцитов периферической крови здоровых детей в возрасте от 1 до 6 лет [Текст] / В. П. Алферов, Е. А. Колмо // Педиатрия. – 1992.

- № 2. – С. 7-10.
12. Ананьева, Г. В. Влияние обеспеченности витаминами на содержание восстановленного глутатиона в крови [Текст] / Г. В. Ананьева, Е. Г. Рябцева, В. В. Поступаев // Геохимическое окружение и проблемы здоровья в зонах нового экономического освоения: материалы 1-ой Всесоюзной конференции. – Чита, 1988. - С. 102-103.
 13. Анастасевич, Л. А. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста [Текст] / Л. А. Анастасевич, А. В. Малкоч // Анемия. – 2006. - №1 - 2. – С. 53 - 63.
 14. Андриевская, И. А. Состояние свободнорадикальных процессов у беременных с различной степенью выраженности герпес-вирусной инфекции: материалы третьей всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» 7-9 ноября, 2007 года, Новосибирск [Текст] / И. А. Андриевская // Сибирский консилиум. – 2007. - № 7 (62). - С. 23.
 15. Анемии беременных и новорожденных [Текст] : учебно-методическое пособие (Издание 2-е, дополненное и переработанное). - Смоленск: СГМА, 2001. – 74 с.
 16. Анемии у беременных: дифференциальная диагностика и лечебная тактика: пособие для врачей [Текст] / под ред. Е. Ф. Морщаковой. – Рязань, 2003. – 38 с.
 17. Анемии у детей [Текст] / под ред. В. И. Калиничевой. - Л.: Медицина, 1983. - 358 с.
 18. Анемии, диагностика и лечение [Текст] / М. И. Лосева [и др.] - Новосибирск, 2001.- 70 с.
 19. Анемия беременных [Текст] : пособие для врачей и интернов (Издание 2-е переработанное и дополненное). – Ярославль, 2002. – 16 с.
 20. Антипина, У. Д. Микро- и макроэлементный статус у детей Нюрбинского улуса Республики Саха (Якутия) [Текст] / У. Д. Антипина, Н. В. Борисова, П. Г. Петрова // Дальневосточный мед. журнал. – 2006. - № 4. – С. 21-24.
 21. Аapresян, С. В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях [Текст] / С. В. Аapresян; под ред. В. Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 464 с.

22. Арутюнян, А. В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : методические рекомендации [Текст] / А. А. Арутюнян, Е. Е. Дубинина, Н. Н. Зыбина. - СПб., 2000. - 42 с.
23. Архангельская, А. С. Потенциометрическое определение галогенид-ионов в крови [Текст] / А. С. Архангельская, Л. И. Хомик // Клиническая лабораторная диагностика. – 1994. - № 4. – С. 9-10.
24. Бабаушкина, Н. П. Роль экологических факторов в формировании здоровья населения города [Текст] / Н. П. Бабаушкина, Е. В. Бабаушкина // Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского: материалы 3-ей международной конференции. – М.: Изд-во РУДН, 2005. - С. 152-155.
25. Баев, О. Р. Диагностика и лечение железодефицитной анемии беременных [Текст] / О. Р. Баев // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. - Т. 4, № 2. – С. 14-19.
26. Бала, Ю. М. Микроэлементы в клинике внутренних болезней [Текст] / Ю. М. Бала, В. М. Лившиц. – Изд-во ВГУ, Воронеж. – 1973. – 140 с.
27. Баранова, Т. И. Некоторые морфофункциональные параметры и адаптационный статус детей, получивших антенатальную йодную профилактику [Текст] / Т. И. Баранова, И. Л. Никитина // Дальневосточный мед. журнал. – 2008. - № 3. – С. 64-67.
28. Белошевский, В. А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных [Текст] / В. А. Белошевский. - Воронеж, 2000. - 121 с.
29. Биккулова, А. Т. Биоэлементология s-, p-, d-элементов [Текст] / А. Т. Биккулова, Г. М. Ишмуратова. – СПб.: Наука, 1999. - 256 с.
30. Боев, В. М. Роль антропогенного загрязнения селитебных территорий промышленного города в возникновении острой неврологической патологии [Текст] / В. М. Боев, Д. Р. Кадырмаева // Вестник ОГУ. – 2002. - №5. – С. 110-112.
31. Бокарев, И. Н. Анемический синдром [Текст] / И. Н. Бокарев, Е. Н. Немчинов, Т. Б. Кондратьев. – М.: Практическая медицина. – 2006. – 128 с.

32. Болевич, С. Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы (патогенетические, клинические и терапевтические аспекты) [Текст] / С. Б. Болевич. – М.: Медицина. – 2006. – 256 с.
33. Боровиков, В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: для профессионалов. 2-е изд. [Текст] / В. Боровиков. - СПб.: Питер, 2003. - 688 с.
34. Быкова, И. А. Морфологические особенности эритроцитов периферической крови в норме и патологии (световая микроскопия) [Текст] / И. А. Быкова // Гематология и трансфузиология. – 1991. - № 6. – С. 28-30.
35. Ванько, Л. В. Оксидативный стресс в генезе акушерских осложнений [Текст] / Л.В. Ванько, В.Г. Сафронова, Н.К. Матвеева, Г.Т.Сухих. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 264 с.
36. Варфоломеев, С. Д. Активные центры гидролаз: основные типы структур и механизмы катализа [Текст] / С. Д. Варфоломеев, А. Е. Пожитков. – Вестник МГУ. Химия. – 2000. – Т. 41, № 3. - С. 147 - 156.
37. Варфоломеев, С. Д. Основы ферментативного катализа [Текст] / С. Д. Варфоломеев, К. Г. Гуревич. – М.: Изд-во МГУ им. Ломоносова. – 2001. – 127 с.
38. Велданова, М. В. Йод знакомый и незнакомый [Текст] / М. В. Велданова, А. В. Скальный. – Петрозаводск: Интел Тек, 2004. - 185 с.
39. Вельтищев, Ю. Е. Экологически детерминированные нарушения состояния здоровья детей [Текст] / Ю. Е. Вельтищев // Материалы конгресса педиатров России «Экологические и гигиенические проблемы педиатрии». – М., 1998. – С. 13–14.
40. Веремчук, Л. В. Природно-экологические условия жизнедеятельности населения Приморского края [Текст] / Л. В.Веремчук, А. Б. Косолапов, П. Ф. Кику. – Владивосток: ДВГАЭУ, 2000. – 158 с.
41. Вернадский, В. И. Биогеохимические очерки 1922-1932 гг. [Текст] / В. И. Вернадский. – М.-Л.: АН СССР, 1940. – 249 с.
42. Взаимосвязь между эндогенной интоксикацией и анемией / К. П. Ошакбаев, О. Р. Хан, Б. Н. Кожабекова [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья : научно-

- практический журнал. - 2007. - Том 10, № 1 . - С. 23-27.
43. Видиборець, С. В. Особливості метаболічних порушень та їх корекція у хворих на залізодефіцитну анемію з перебігом на фоні захворювань щитовидної залози [Текст] / С. В. Видиборець // Укр. радіол. ж. - 2000. - № 3. - С. 315-316.
 44. Виноградов, А. П. Биогеохимические провинции [Текст] / А. П. Виноградов // Труды Юбилейной сессии, посвященной 100-летию со дня рождения В. В. Докучаева. – М.-Л., 1949. – С. 23-26.
 45. Владимиров, Ю. А. Биологические мембраны и незапрограммированная смерть клетки [Текст] / Ю. А. Владимиров // СОЖ. – 2000. - № 9. – С. 2–9.
 46. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах // СОЖ. – 2000. - № 12. – С. 13–19.
 47. Владимиров, Ю.А. Активированная хемилюминесценция и биолюминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях [Текст] / Ю. А. Владимиров // СОЖ. – 2001. - № 1. – С. 16–23.
 48. Власов, В. В. Доказательная медицина и принципы методологии [Текст] / В. В. Власов, Е. Н. Семернин, П. В. Мирошенко. - [Электронный ресурс] : Режим доступа: <http://medi.ru/doc/851115.htm>.
 49. Влияние крупных притоков на содержание тяжелых металлов в воде и донных отложениях реки Амур [Текст] / Л. М. Кондратьева, В. С. Канцыбер, В. Е. Зазулина, Л. С. Боковенко // Тихоокеанская геология. - 2006. - Т. 25, № 6. - С. 103-114.
 50. Влияние препарата «железа сульфат + кислота аскорбиновая» на эндотелий и перекисное окисление липидов при железодефицитной анемии у беременных / В.Б. Кузин, А.А. Ганенков, Л.В. Ловцова [и др.] // Казанский медицинский журнал. -2010. - Том 91, № 6. - С. 777-781.
 51. Волков, А. И. Педиатрия на рубеже столетий [Текст] / А. И. Волков, Е. И. Шабунина, Е. В. Назарова // Российский медицинский журнал. – 2005. - № 6. – С.3-5.
 52. Волков, В. И. Медико-экологический атлас Хабаровского края и Еврейской автономной области [Текст] / В. И. Волков. – Хабаровск, 2005. - 112 с.

53. Воробьев, А. И. Руководство по гематологии [Текст] / А. И. Воробьев. – М.: Ньюдиамед, 2002. - Т. 1. - 280 с.
54. Воробьев, П. А. Анемический синдром в клинической практике [Текст] / П. А. Воробьев. - М.: «Ньюдиамед», 2001.- 165 с.
55. Воронцов, И. М. Железо и смежные проблемы микронутриентного обеспечения в предконцепционной, антенатальной и постнатальной педиатрии [Текст] / И. М. Воронцов. – М., 2001. – С. 36-58.
56. Вощенко, А. В. Алиментарная селенодефицитная эндемическая дилатационная кардиопатия (кешанская болезнь) [Текст] / А. В. Вощенко – Чита, 1998. – 96 с.
57. Вуколов, Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов "Statistica" и "Excel" [Текст] / Э. А. Вуколов. - М.: Форум, 2004. - 464 с.
58. Габитов, С. З. Фармако-экономическая эффективность бета-адреноблокаторов в кардиологической практике [Электронный ресурс] / С. З. Габитов, А. С. Ахмадуллина. – Режим доступа: <http://www.mfv.ru/datas/users/doc/raznoe/vervag.doc>. - 2006.
59. Галицкая, С. А. Диагностика и коррекция железодефицитных состояний у женщин в третьем триместре беременности [Текст] : дис. на соиск. уч. ст. к.м.н. / С. А. Галицкая – Иваново, 2004. – 215 с.
60. Гематология: руководство для врачей [Текст] / под ред. Н. Н. Мамаева, С. И. Рябова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – С. 14 - 47, С. 113 -181, С. 530 – 534.
61. Геоинформационные системы в задачах медицинской экологии [Текст] / Н. Э. Косых, А. С. Лопатин, О. Ю. Новикова, С. З. Савин. – Владивосток: Дальнаука, 2008. - 152 с.
62. Гичев, Ю. П. Экологическая обусловленность популяционной прогерии и сокращения продолжительности жизни населения России [Текст] / Ю. П. Гичев // Экологический риск и здоровье человека: проблемы взаимодействия : материалы научной сессии отделения профилактической медицины РАМН. – М. - Воронеж:

- Воронежский государственный университет, 2002. - С. 28-30.
63. Гончарова, Е. В. Влияние терапии сорбифером и триовитом на содержание селена крови и мочи, глутатиона крови у больных железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией [Текст] / Е. В. Гончарова, А. В. Говорин // Дальневосточный мед. журнал. – 2008. - № 2 – С. 16-18.
 64. Горбачев, В. В. Витамины, микро- и макроэлементы [Текст] / В. В. Горбачев, В. Н. Горбачева. – Мн.: Книжный дом; Интерпрессервис, 2002. – 544 с.
 65. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 году [Текст] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. - № 3. – С. 3-23.
 66. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2004 году [Текст] // Здравоохранение Российской Федерации. – 2006. - № 4. – С. 3-32.
 67. Гурова, О. П. Особенности циркадионной организации эритропоэза и обмена железа при беременности [Текст] : автореф. дисс. ... канд. мед. наук. / О. П. Гурова. - Томск: НИИ фармакологии Томского научного центра РАМН, 1997. - 22 с.
 68. Гусева, С. А. Анемии: принципы диагностики и лечения [Текст] / С. А. Гусева, В. П. Вознюк, А. Г. Дубкова. - Киев, «Фахивец», 1999. - 287 с.
 69. Давыдовский, И. В. Общая патология человека [Текст] / И. В. Давыдовский. — 2-е изд. - 1969. — С. 23-44.
 70. Дворецкий, Л. И. Железодефицитные анемии [Текст] / Л. И. Дворецкий. - М.: «Ньюдиамед», 1998. - 40 с.
 71. Демидова, А. В. Анемии [Текст] / А. В. Демидова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 64 с.
 72. Демихов В.Г. Анемия беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед наук, Рязань, 2003.
 73. Детские болезни [Текст] / под ред. А. А. Баранова. – М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 879 с.

74. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей и его коррекция [Текст] / И. И. Захарова, Е. В. Скоробогатова, Е. Г. Обычная [и др.] // Педиатрия. - 2007. - № 3. - С. 112 – 118.
75. Дефицит железа (Fe) и селена (Se) в России и Латвии. Возможное негативное влияние на демографические показатели [Текст] / В. И. Петухов, Е. Б. Манухина, М. Л. Нанчикеева [и др.] // Микроэлементы в медицине. - 2003. – Т. 4, Вып. 2. - С. 1 – 4.
76. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей [Текст]. – М., 2001. – 143 с.
77. Дж. Шиффман, Фред. Патофизиология крови [Текст] / Фред. Дж. Шиффман; под ред. Ю. В. Наточина, Е. Б. Жибурта, Ю. Н. Токарева. - М.: Бином, С. - Петербург, Невский диалект, 2000. - 443 с.
78. Диагностика и коррекция нарушений обмена макро- и микроэлементов у детей первого года жизни: пособие для врачей [Текст] / Н. Д. Одинаева, Г. В. Яцык, А. В. Скальный [и др.]. – Москва, 2002. – 43 с.
79. Димитров, Димитр Я. Анемии беременных [Текст] / Димитр Я. Димитров.- София, 1980. - 195 с.
80. Дислипидемия у женщин [Текст] / О. Н. Ткачева, Е. А. Прохорович, Е. Ю. Майчук [и др.]. – М.: Медицинская книга, 2007. – 136 с.
81. Доклад о состоянии здоровья детей в Российской Федерации (по итогам всероссийской диспансеризации 2002 года) [Текст]. – М., 2003. – 96 с.
82. Долгов, В. В. Лабораторная диагностика нарушений обмена железа [Текст] / В. В. Долгов, С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. – СПб.: Витал Диагностикс, 2002. – 52 с.
83. Доплерометрические и морфологические особенности плацентарного ложа матки при анемии и сочетанном гестозе [Текст] / В. Е. Радзинский, А. А. Оразмурадов, И. М. Ордиянц, А. А. Воробьев // Проблемы беременности. – 2000. - № 2. – С. 21-26.
- 84.. Дурягина, С. Г. Применение препарата «Фенюльс» у беременных с анемией [Текст] / С. Г. Дурягина, Р. И. Абакумова // Мат. юбилейной конф. «Актуальные вопросы

- акушерства и гинекологии». - Барнаул, 2001. - С. 41.
85. Евсеева, Г. П. Клинико-цитохимические и прогностические критерии в оценке состояния здоровья детей 1 года жизни [Текст] : автореф. дис. на соиск. уч. ст. к.м.н. / Г. П. Евсеева. – Хабаровск, 1992. – 21 с.
 86. Железодефицитная анемия в акушерстве и гинекологии: Учебно-методическое пособие [Текст] / Н. М. Подзолкова, А. А. Нестерова, М. Ю. Скворцова [и др.] – М.: РМАПО, 2004. – 24 с.
 87. Железодефицитные анемии : учебное пособие [Текст]. – М.: МГМСУ, 2004. – 32 с.
 88. Железодефицитные состояния в различные периоды жизни женщины: Информационное пособие для акушеров и гинекологов [Текст] / В. Н. Серов, В. Н. Прилепская, Е. В. Жаров [и др.] – М.: НЦАГП РАМН, 2002. – 15 с.
 89. Забелина, В. Д. Йоддефицит – угроза интеллектуальному и соматическому здоровью человека [Текст] / В. Д. Забелина // Consilium provisorum. – 2005. – Т. 3, № 1. – С. 18-20.
 90. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика [Текст] / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.
 91. Захаров, Ю. М. Молекулярные и клеточно-клеточные механизмы регуляции эритропоэза [Текст] / Ю. М. Захаров // Вестн. РАМН. - 2000. - № 2. - С. 4-9.
 92. Захарова, И. Н. Кишечная микрофлора и коррекция нарушений ее дисбаланса пробиотиками [Текст] / И. Н. Захарова // Практика педиатра. – 2008. - № 1. – С. 72-74.
 93. Захаренко, Р. В. Йоддефицитные заболевания в Хабаровском крае. Эпидемиология, клинико-морфологическая структура тиреоидной патологии в различных возрастных группах [Текст] : автореф. дис. на соиск. уч. ст. д.м.н. / Р. В. Захаренко. - Хабаровск, 2004. - 48 с.
 94. Зельцер, М. Е. Мать и дитя в очаге йодного дефицита [Текст] / М. Е. Зельцер, Р. Б. Базарбекова. - Алматы, 1999. - 179 с.
 95. Зимовец, Б. А. О содержании йода в почвах бассейна Амура [Текст] / Б. А. Зимовец, А. И. Земнова // Почвоведение. —

1963. — № 11. — С. 25-35.
96. Иммунофармакология микроэлементов [Текст] / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков [и др.] – М.: Изд-во КМК, 2000.- 537 с.
97. Исследование системы крови в клинической практике [Текст] / под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. – М.: Триада-Х, 1998. – 480 с.
98. Ишутина, Н. А. Железодефицитные состояния при беременности, осложненной герпес-вирусной инфекцией [Текст] / Н. А. Ишутина // Сб. науч. трудов «Фундаментальные аспекты оценки фетоплацентарной недостаточности при вирусных заболеваниях во время беременности». - Благовещенск: изд-во АМГУ, 2008. – С. 90-101.
99. Ишутина, Н. А. Особенности обмена биогенных химических элементов у беременных с герпес-вирусной инфекцией [Текст] : автореф. дис. на соиск. уч. ст. к.б.н. / Н. А. Ишутина. – Иркутск, 2006. – 22 с.
100. Йод и здоровье населения Сибири [Текст] / М. Ф.Савченков, В. Г. Селяницкая, С. И. Колесников [и др.] – Новосибирск: Наука, 2002. – 287 с.
101. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика: научно-практическая программа [Текст]. - М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2005. - 48 с.
102. Казимирко, В. К. Антиоксидантная система и ее функционирование в организме человека [Электронный ресурс] / В. К. Казимирко, В. И. Мальцев. – Режим доступа: http://www.medicalnews.in.dn.ua/issues/farmoboz/2004/issue_192.htm.
103. Казначеев, В. П. Современные аспекты адаптации [Текст] / В. П. Казначеев. - Новосибирск, 1980. - 120 с.
104. Казначеев, В. П. Экология человека (Основные проблемы) [Текст] / В. П. Казначеев. - М., 1988. - С. 9-32.
105. Камман, К. Работа с ионселективными электродами [Текст] / К. Камман. - М., 1980. - С. 208-225.
106. Камышев, В. С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили (Справочное пособие)

- [Текст] / В. С. Камышев. – Минск: Беларуская навука, 1999. – 415 с.
107. Карпенко, В. Г. Клинико-гормональные особенности беременных женщин с анемией, жительниц крупного промышленного центра [Текст] / В. Г. Карпенко // Эксперим. і клін. мед. - 1999. - № 4. - С. 90-91.
108. Касаткина, Э. П. Йоддефицитные заболевания у детей и подростков (пленарная лекция) [Текст] / Э. П. Касаткина // Проблемы эндокринологии.- 1997.- Т. 43, № 3. - С. 3-7.
109. Кашин, В. К. Биогеохимия, физиология и агрохимия йода. — Л.: Наука. — 1987. — 261 с.
110. Киеня, А. И. О возможности использования показателей рI-метрии крови при лабораторной диагностике функционального состояния щитовидной железы [Текст] / А. И. Киеня, И. А. Розенталь. С. Н. Кульчицкая // Лабораторное дело. - 1985. - № 9. – С. 534-536.
111. Клетки крови и костного мозга [Текст] / под ред. Г. И. Козинца. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 220 с.
112. Климов, А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Текст] / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. - СПб: Питер, 1999. - 505 с.
113. Клиническая оценка лабораторных анализов у женщин [Текст] / под ред. А. М. Попковой, Л. Н. Нечаевой, М. И. Ковалева и др. – М.: Веди, 2005. – 95 с.
114. Коваленко, Т. В. Тиреодный гомеостаз в системе мать-плацента- новорожденный в норме и в условиях йодной недостаточности [Текст] / Т. В. Коваленко, Л. А. Щеплягина // Рос. пед. журнал. - 2003. - № 1. - С. 46 - 48.
115. Козлов, В. К. Экология и состояние здоровья детей Приамурья [Текст] / В. К. Козлов. – Хабаровск, 1993. – 158 с.
116. Коломийцева, М. Г. Микроэлементы в медицине [Текст] / М. Г. Коломийцева, Р. Д. Габович. – М.: Медицина, 1970. - 288 с.
117. Кондратьева, Л. М. Факторы и критерии экологического риска в мониторинге водных объектов бассейна реки Амур [Электронный ресурс] / Л. М. Кондратьева. – Режим

- доступа: // <http://www.dvforum.ru/2007/RoundTable8.aspx>.
118. Кондратьева, Л. М. Экологический риск загрязнения водных экосистем [Текст] / Л. М. Кондратьева. – Владивосток: Дальнаука, 2005. – 299 с.
 119. Коноводова, Е. Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (Патогенез, диагностика, профилактика, лечение) [Текст] : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Е. Н. Коноводова. – М., 2008. – 46 с.
 120. Коноводова, Е. Н. Применение поливитаминов при беременности и после родов [Текст] / Е. Н. Коноводова, В. Л. Тютюнник, Н. А. Якунина // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1126-1128.
 121. Коэффициент статистической нестабильности – дополнительный критерий при оценке результатов многоэлементного анализа волос [Текст] / И. А. Рудаков, Г. А. Егорова, А. В. Скальный, И. В. Шиц // Микроэлементы в медицине. – 2006. – Т. 7, № 4. – С. 25-27.
 122. Кровь: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов / практическое руководство [Текст] / Г. И. Козинец, В. М. Погорелов, О. А. Дягилева, И. Н. Наумова. – М.: Медицина XXI. - 2006. - 256 с.
 123. Кудрин, А. В. Микроэлементы в иммунологии и онкологии [Текст] / А. В. Кудрин, О. А. Громова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 544 с.
 124. Кудрин, А. В. Микроэлементы в неврологии [Текст] / А. В. Кудрин, О. А. Громова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 304 с.
 125. Кузник, Б. И. Общая гематология: гематология детского возраста: учебное пособие [Текст] / Б. И. Кузник, О. Г. Максимова. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 573 с.
 126. Кулаков, В. В. Закономерности распространения железа и марганца в подземных водах Приамурья [Текст] / В. В. Кулаков, А. И. Труфанов // Тр. ВСЕГЕИ. — 1982. — Нов. сер. — Т. 318. — С. 22-28.
 127. Кулаков, В. В. Месторождения пресных подземных вод Приамурья [Текст] / В. В. Кулаков. - Владивосток: ДВО АН СССР, 1990. - 152 с.
 128. Кулаков, В. И. Пути совершенствования акушерско-

- гинекологической помощи в стране [Текст] / В. И. Кулаков // Материалы V Рос. форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 3-4.
129. Курмачева, Н. А. Эффективность йодной профилактики у беременных женщин и детей [Текст] / Н. А. Курмачева, Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 3. – С. 26-28.
130. Лабораторная диагностика анемий / В. В. Долгов, С. А. Луговская, В. Г. Морозова [и др.]. – Тверь: Издательство ООО «Губернская медицина», 2001. – 83 с.
131. Лебедько, О. А. Влияние седатива на постгипоксические нарушения в кардиореспираторной системе новорожденных белых крыс, подвергнутых пренатальной гипоксии [Текст] / О. А. Лебедько, С. С. Тимошин, О. Е. Гусева, С. Ю. Крыжановская // Бюлл. Физиол. и патол. дыхания СО РАМН. – 2008. – Вып. 30 – С. 11-13.
132. Лебедько, О. А. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на биогенезактивных кислородных метаболитов в головном мозге, легких и почках их потомства [Текст] / О. А. Лебедько, Б. Я. Рыжавский, Д. С. Белолюбская, М. В. Козлов, Е. Ю. Приезжева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 50-52.
133. Ледина, А. В. Растительные препараты в лечении железодефицитных анемий (обзор литературы) [Текст] / А. В. Ледина // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 5. – С. 222-227.
134. Ковальчук, Л.А. Роль дисбаланса макро- и микроэлементов в патогенезе железодефицитной анемии беременных [Текст] / Л.А. Ковальчук, А.Э. Тарханова, А.А. Тарханов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 49-51.
135. Лисовский, В. А. Трансформация эритроцитов как диагностический тест в клинической практике [Текст] / В. А. Лисовский, В. Н. Кидалов, В. В. Гуц // Лабораторное дело. – 1986. – № 10. – С. 594-598.
136. Ловцова, Л.В. Влияние препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов при лечении железодефицитной анемии у беременных [Текст] / Л.В.

- Ловцова // Медицинский альманах. - 2011. - Том 3, № 92. - С. 331-334.
137. Лопатников, Л. И. Экономико-математический словарь: Словарь современной экономической науки [Текст] / Л. И. Лопатников. — М.: Дело, 2003. — 520 с.
138. Лория, С. С. Железодефицитные анемии [Текст] / С. С. Лория. — М.: «Анахарсис», 2003. — 60 с.
139. Луговская, С. А. Гематологический атлас. 2-е издание, исправленное и дополненное [Текст] / С. А. Луговская, М. Е. Почтарь. — Москва-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2008. — 296 с.
140. Лучанинова, В. Н. Комплексная оценка состояния здоровья детей на фоне техногенной нагрузки [Текст] / В. Н. Лучанинова, Л. В. Транковская // Рос. педиатр. журн. — 2004. — № 1. — С. 29 - 33.
141. Ляшенко, О. В. Здоровье детского населения в условиях свинцового загрязнения окружающей среды [Текст] /: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. / О. В. Ляшенко. — Красноярск, 2006. — 41 с.
142. Малинин, Н. И. Отчет Хабаровской проектно-изыскательной станции химизации [Текст] / Н. И. Малинин, С. А. Тыщенко. — Хабаровск, 1989. — 10 с.
143. Манчук, В. Т. Период новорожденности у здоровых детей в экологических условиях Крайнего Севера [Текст] / В. Т. Манчук // Бюллетень Сибирской медицины. — 2005. — Приложение №1. — С. 130 - 131.
144. Манчук, В.Т. Этнические и средовые факторы формирования здоровья населения Сибири // Материалы 13 междунар. Конгресса по Приполярной медицине в рамках международного Полярного Года [Текст] / В. Т. Манчук. — Новосибирск, 2006. - С.14 - 16.
145. Медведь, В. И. Анемия беременных: что изменилось? [Текст] / В. И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2006. - № 1. — С. 11-13.
146. Медико-социальные проблемы здоровья матери и ребенка в йододефицитном регионе и пути их решения (на примере Саратовской области) / Н. А. Курмачева, Л. А. Щеплягина, О. П. Аккузина [и др.] // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 3. —

- С. 146-151.
147. Мельник, В. А. Достижения в использовании солей лития в клинической педиатрии и дальнейшие перспективы в этой области [Электронный ресурс] / В. А. Мельник, А. И. Мельник // Странички детского иммунолога. -Режим доступа: <http://www.pub.iner.net/~immun>. - 2000.
 148. Мельниченко, Г. А. Заболевания щитовидной железы во время беременности (Диагностика, лечение, профилактика): пособие для врачей [Текст] / Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев, И. И. Дедов. – М.: МедЭкспертПресс, 2003. – 48 с.
 149. Микрометод измерения перекисной хемолюминесценции плазмы крови / Корниенко И. В., Стасева А. Б., Шепелев А. П., Хусейн З. А. // Клиническая лабораторная диагностика. – 1997. - № 4. – С. 41-42.
 150. Микронутриентный и тиреоидный статус беременных женщин в йододефицитном регионе в зависимости от пищевого рациона и вида йодной профилактики [Текст] / Н. А. Курмачева, Н. В. Борисова, О. П. Аккузина [и др.] // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 13-17.
 151. Микроэлементозы человека [Текст] / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. - М.: Медицина, 1991. – 496 с.
 152. Микроэлементы: Краткая клиническая энциклопедия [Текст] / И. Л. Блинков, А. К. Стародубцев, С. Ш. Сулейманов, Е. В. Ших. – Хабаровск: Издат. центр, 2004. - 210 с.
 153. Милованов, А. П. Оценка эффективности использования дипиридамола на ранних сроках беременности на основании морфологического исследования ворсин плаценты [Текст] / А. П. Милованов, П. А. Кирющенков // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 3. – С. 185-186.
 154. Мохнач, И. В. Йодвысокополимеры и биологические возможности организма [Текст] / И. В. Мохнач. — Л.: Наука, 1979. — С. 3-17; 69-73.
 155. Мурашкин, В. В. Амбулаторное ведение беременных, страдающих запорами [Текст] / В. В. Мурашкин, А. А. Лебедева, Н. В. Вотякова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. - Т. 3, № 4. - С. 85-88.

156. Мушкамбаров, Н. Н. Молекулярная биология [Текст] / Н. Н. Мушкамбаров, С. Л. Кузнецов. – М.: МИА, 2003. – 535 с.
157. Нарушения интеллекта у детей при йоддефиците: возможности коррекции [Текст] / Л. А. Щеплягина, Д. С. Надеждин, П. И. Храмцов [и др.] // Трудный пациент. – 2005. - Т. 3, № 2. - С. 32-36.
158. Показатели официальной статистики Российской Федерации . – <http://www.gks.ru>
159. Новицкий, В. В. Гемопоз, гормоны, эволюция [Текст] / В. В. Новицкий. - Новосибирск: Наука, Сиб.предприятие РАН, 1997. - 431 с.
160. Новодержкина, Ю. К. Конфигурация и поверхность клеток крови в норме и патологии [Текст] / Ю. К. Новодержкина, З. Г. Шишканова, Г. И. Козинец. – М.: «Триада-фарм», 2004. 152 с.
161. Ноздрюхина, Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека [Текст] / Л. Р. Ноздрюхина. – М.: Наука, 1977. - 184 с.
162. О перинатальных поражениях нервной системы и исходах / В. М. Студеникин, В. И. Шелковский, Л. Г. Хачатрян [и др.] // Практика педиатра. – 2008. - № 1. – С. 72-74.
163. О состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края в 2005 году: государственный доклад [Текст] / Министерство природных ресурсов Хабаровского края, Межрегиональное территориальное управление технологического и экологического надзора Федеральной службы по экологическому, технологическому и атомному надзору по Дальневосточному Федеральному округу: под ред. В. М. Болтрушко. – Хабаровск, 2006. – 178 с.
164. О состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края в 2006 году: государственный доклад [Текст]: под ред. В.М. Болтрушко. – Хабаровск, 2007. – 154 с.
165. О состоянии службы охраны здоровья женщин и детей в Хабаровском крае (статистические материалы) [Текст]. – Хабаровск, 2005. – 30 с.
166. Обеспеченность селеном беременных женщин г.Хабаровска [Текст] / О. А. Сенькевич, З. В.Сиротина, Ю. Г. Ковальский [и др.] // Дальневосточный мед. журнал. – 2006. - № 2. – С.

- 49-51.
167. Обеспеченность селеном жителей Хабаровского края [Текст] / О. Б. Сенькевич, Н. А. Голубкина, Ю. Г. Ковальский [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С. 82-84.
 168. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология антиоксидантов [Текст] / С. В. Оковитый. - "ФАРМиндекс-Практик". - 2003. - Вып. 5. - С. 85-111.
 169. Окружающая среда и здоровье: подходы к оценке риска [Текст] / под ред. А. П. Щербо. – СПб.: СПбМАПО, 2002. – 376 с.
 170. Опыт использования автоматизированной системы расчета риска патологии плода [Электронный ресурс] / Т. К. Кашеева [и др.]. – Режим доступа: http://terramedica.spb.ru/1_2002/kasheeva.htm.
 171. Опыт применения поливитаминного комплекса "Элевит Пронаталь" в предгравидарной подготовке и во время беременности с целью профилактики гестационных осложнений при гиперандрогенных состояниях [Текст] / Н. М. Пасман, А. В. Дударева, С. Г. Демина [и др.] // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 18-21.
 172. Основные показатели здоровья населения и деятельность учреждений здравоохранения Хабаровского края в 2007 году [Текст] : сборник статистических материалов. – Хабаровск, 2008. – 159 с.
 173. Основные показатели здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Хабаровского края в 2012 году [Текст] : сборник статистических материалов. – Хабаровск, 2013. – 147 с.
 174. Оценка витаминного статуса беременных женщин, находящихся на оздоровлении в д/о «Дружба» [Текст] / Г. В. Ананьева А. А. Губичан, Г. П. Евсеева [и др.] // Санаторно-курортное лечение в здравницах ДВ. - Хабаровск, 1990. – С. 80-81.
 175. Оценка эффективности долгосрочной профилактики йоддефицита методом биологического мониторинга [Текст] / А. В. Древаль, О. А. Нечаева, Т. С. Камынина [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2000. - № 2. – С. 42-45.

176. Павлов, А. Д. Метаболизм железа и его регуляция [Текст] / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова. – М., 2001. – С. 7-24.
177. Павлова, Н. Н. Малые аномалии развития сердца у плода: факторы риска, критерии диагностики [Текст] : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Н. Н. Павлова. – Иваново, 2006. – 22 с.
178. Пальчик, А. Б. Токсические энцефалопатии новорожденных [Текст] / А. Б. Пальчик, Н. П. Шабалов. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – С. 97 - 138.
179. Панченко, Л. Ф. Клиническая биохимия микроэлементов [Текст] / Л. Ф. Панченко, И. В. Маев, К. Г. Гуревич. - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 363 с.
180. Папаян, А. В. Анемии у детей [Текст] / А. В. Папаян, Л. Ю. Жукова. – СПб: Питер, 2001. - 382 с.
181. Пестрикова, Т. Ю. Преждевременные роды. Патогенез, клиника, терапия [Текст] : дисс. ...д-ра мед. наук / Т. Ю. Пестрикова. - Хабаровск, 1998. - 288 с.
182. Пестрикова, Т. Ю. Мониторирование основных показателей работы акушерско-гинекологической службы ДВФО в 2012 году [Текст] / Т. Ю. Пестрикова // Сборник науч. трудов Дальневосточной региональной научно-практической конференции «Новые технологии в акушерстве и гинекологии». - Хабаровск, 2013. - С. 8-36.
183. Петров, В. Н. Физиология и патология железа [Текст] / В. Н. Петров. – Л.: Наука, 1982. – 224 с.
184. Петров, С. С. Экологическая проблема в свете биологической концепции общей патологии И. В. Давыдовского [Текст] / С. С. Петров, С. В. Петров // Архив патологии. — 1993. — Т. 55, № 1. — С. 3-6.
185. Петухов, В. И. Дефицит селена в Латвии как общеевропейская проблема [Текст] / В. И. Петухов // Микроэлементы в медицине. – 2006. - Т. 7, Вып. 2. - С. 1-10.
186. Петухов, В.С. Дефицит железа и дисфункции эндотелия как факторы риска и диагностические маркеры плацентарной недостаточности [Текст] / В.С. Петухов, С.Н. Занько // Акушерство и гинекология. Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2011. - Т. 10, № 3. - С. 55-64.

187. Планы ведения больных / под ред. О. Ю. Атькова, О. В. Андреевой, Е. И. Полубенцевой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 86-101.
188. Платонова, Н. М. Йододефицитные заболевания и репродуктивная функция у женщин [Текст] / Н. М. Платонова // Consilium-medicum: Акушерство. - 2006. - Т. 6, № 8. – С. 13-16.
189. Погорелов, В. М. Лабораторно-клиническая диагностика анемий [Текст] / В. М. Погорелов, Г. И. Козинец, Л. Г. Ковалева. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 172 с.
190. Подзолкова, Н. М. Клиническая эффективность препарата ферретаб при лечении железодефицитной анемии у беременных в третьем триместре [Текст] / Н. М. Подзолкова, М. Ю. Скворцова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 25-30.
191. Половые и возрастные особенности распределения эритроцитов крови по их электрофоретической подвижности [Текст] / В. Б. Матюшичев, В. Г. Шамратова, А. Р. Ахунова [и др.] // Журнал эволюц. биохимии и физиол. - 2000. - № 3. - С. 273-275.
192. Полянчикова, О. Л. Частота и структура факторов риска задержки развития плода у беременных женщин в современных условиях [Текст] / О. Л. Полянчикова // Дальневосточный медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 54-57.
193. Программа «Селен, здоровье, человек» [Текст] / под ред. Е. А. Баскаковой. - М.: Издательский дом РоЗ ИКСИ, 2002. - 76 с.
194. Протокол ведения больных «Железодефицитная анемия» [Текст]. - М.: Издательство «Ньюдиамед», 2005. - 76 с.
195. Профилактика йододефицитных заболеваний у детей в системе первичного звена здравоохранения [Текст] : учебно-методические рекомендации для врачей-педиатров. – Хабаровск, 2003. – 28 с.
196. Пятаева, С.А. Взаимосвязи медико-социальных характеристик беременных с железодефицитной анемией [Текст] / С.А. Пятаева, Г.Я. Клименко // Фундаментальные

- исследования. - 2009. - №10. - С. 35-37.
197. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия [Текст] / В.Е. Радзинский. – М.: Изд-во журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.
 198. Райзберг, Б. А. Современный экономический словарь [Текст] / Б. А. Райзберг, Л. Ш. Лозовский, Е. Б. Стародубцева. - М.: ИНФРА-М, 2007. - 495 с.
 199. Распространенность тиреоидной патологии среди беременных, проживающих на территории Московской области [Текст] / В. А. Петрухин, Ф. Ф. Бурумкулова, Н. В. Шидловская [и др.] // Клиническая тиреодология. – 2004. – Т. 2, № 2. – С. 30-32.
 200. Рассохин, А. Г. Состояние эритропоэза и функциональные характеристики эритробластических островков костного мозга при стимуляции и ингибиции эритропоэза [Текст] / А. Г. Рассохин, Д. Г. Круглов, Ю. М. Захаров // Вестн. РАМН. - 2000. - № 2. - С. 9-14.
 201. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст] / Реброва О. Ю. - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
 202. Ренате, Хух. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде [Текст] / Ренате Хух, Кристиан Брейманн. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2007. – 73 с.
 203. Рудаков, А. В. Фармакокинетика как основа доказательной фармакотерапии [Текст] / А. В. Рудаков. - М.: "ФАРМиндекс-Практик", 2006. - № 10. – С. 60-64.
 204. Рудаков, А. В. Фармакоэкономический анализ в организации централизованного лекарственного обеспечения [Текст] / А. В. Рудаков // М.: ФАРМиндекс-Практик, 2004. - № 6. – С. 47-52.
 205. Руководство по амбулаторно-поликлинической педиатрии [Текст] / под ред. А. А. Баранова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 608 с.
 206. Руководство участкового педиатра / под ред. Т. Г. Авдеевой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 352 с.
 207. Румянцев, А. Г. Эпидемиологические аспекты анемий у

- детей и подростков [Текст] / А. Г. Румянцев, И. С. Тарасова, В. М. Чернов // Анемия. – 2006. - №1 – 2. - С. 3 - 6.
208. Румянцев, А. Г. Эриропозтин: диагностика, профилактика и лечение анемий [Текст] / А. Г. Румянцев, Е. Ф. Морщакова, А. Д. Павлов. – М., 2003. – 448 с.
209. Румянцева, Ю. В. Биофизические характеристики мембраны эритроцитов в изучении патогенеза и диагностики анемий [Текст] / Ю. В. Румянцева, Н. С. Сметанина, Н. Н. Фирсов // Анемия. – 2006. - №1-2. – С. 46-52.
210. Селен в жизни человека и животных [Текст] / под ред. Л. П. Никитиной, В. Н. Иванова. - М., 1995. - 241 с.
211. Селен в медицине и экологии [Текст] / Н. А. Голубкина, А. В. Скальный, Я. А. Соколов, Л. Ф. Щелкунов. – М.: Издательство КМК, 2002. – 134 с.
212. Селен в организме человека (метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе) [Текст] / В. А. Тутельян, В. А. Княжев, С. А. Хотимченко [и др.]. – М.: Издательство РАМН, 2002. – 220 с.
213. Сенькевич, О. А. Йоддефицит и зобогенные микроэлементы у женщин репродуктивного возраста [Текст] / О. А. Сенькевич., Ю. Г. Ковальский, З. В. Сиротина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. - № 3. – С. 58-61.
214. Серов, В. Н. Анемия - акушерские и перинатальные аспекты акушерские и перинатальные аспекты [Текст] / В. Н. Серов // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 1. – С. 12-15.
215. Серов, В. Н. Возможности применения витаминного препарата "Элевит Пронаталь" [Текст] / В. Н. Серов, И. И. Баранов // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 1. – С. 16-17.
216. Серов, В. Н. Диагностика и лечение ЖДА у беременных [Текст] / В. Н. Серов, С. А. Шаповаленко // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1143-1145.
217. Серов, В. Н. Плацентарная недостаточность [Текст] / В. Н. Серов // Трудный пациент. – 2005. - Т. 3, № 2. - С. 17-20.
218. Симонова, Н. И. Соотношение экологических и профессиональных рисков для здоровья населения в промышленных городах [Текст] / Н. И. Симонова // Экологический риск и здоровье человека: проблемы

взаимодействия : материалы научной сессии отделения профилактической медицины РАМН. – М.: Воронеж: Воронежский государственный университет, 2002. - С. 124-126.

219. Синицкая, Г. И. Содержание йода в луговых и пастбищных травах Зейско-Буреинской равнины [Текст] / Г. И. Синицкая, К. Г. Чупахина // Микроэлементы в растениях Дальнего Востока. — ДВГУ: Владивосток, 1972. — Т. VII. — С. 26-33.
220. Сиротин, Б. З. Йоддефицитные заболевания в Хабаровском крае : монография [Текст] / Б. З. Сиротин, Р. В. Захаренко. – Хабаровск. – 124 с.
221. Сиротина, З. В. Пути профилактики перинатальных кардиопатий у новорожденных от юных матерей с анемией [Текст] / З. В. Сиротина, С. С. Феоктистова, Т. Г. Каверина // Дальневосточный медицинский журнал. - 2000. - № 3. - С. 108-110.
222. Скальная, М. Г. Гигиеническая оценка влияния минеральных компонентов рациона питания и среды обитания на здоровье населения мегаполиса [Текст] : автореф. ...докт. мед наук / М. Г. Скальная. - М., 2005. - 44 с.
223. Скальный, А. В. Биоэлементы в медицине [Текст] / А. В. Скальный, И. А. Рудаков. - М.: Издательский дом "ОНИКС 21 век": Мир. 2004. - 272 с.
224. Скальный, А. В. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции [Текст] : практическое пособие для врачей / А. В. Скальный, Г. В. Яцык, Н. Д. Одинаева. - М., 2002. - 86 с.
225. Скальный, А. В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция [Текст] / М. Г. Скальная // Микроэлементы в медицине. – 2000. - № 1. – С.2-8.
226. Скальный, А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека [Текст] / А. В. Скальный. - М.: Издательский дом ОНИКС 21 век: Мир. - 2004. - 216 с.
227. Скальный, А. В. Эколого-физиологическое обоснование эффективности использования макро- и микроэлементов при нарушениях гомеостаза у обследуемых из различных

- климато-географических регионов [Текст] : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / А. В. Скальный. – М.: Российский университет дружбы народов, 2000. – 43 с.
228. Скальный, А. В. Элементный статус детей Северо-Востока России [Текст] / А. В. Скальный, А. Л. Горбачев, М. В. Велданова. – Оренбург, РИК ГОУ ОГУ, 2004. – 189 с.
229. Смирнова, С. А. Эффективность применения витаминно-аминокислотного концентрата «Дрожжелизин-йод» у детей с йод-дефицитными состояниями [Текст] / С. А. Смирнова, В. В. Долгих // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2001. – Т. 2, № 1. – С. 161-165.
230. Смоляр, В. И. Гипо- и гипермикроэлементозы [Текст] / В. И. Смоляр. – Киев: Здоровья, 1989. – 152 с.
231. Соболева, М. К. Клинические и лабораторные маркеры дефицита и перегрузки организма железом [Текст] / М. К. Соболева. – М., 2001. – С. 71-87.
232. Содержание некоторых микроэлементов в сыворотке крови беременных женщин Бурятской и русской популяции [Текст] / Л.И. Колесникова, М.А. Даренская, А.В. Лабыгина [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 1 (77), Ч. 1. – С. 77 – 80.
233. Сокур, Т.Н. Железодефицитная анемия и беременность. Роль меди и марганца в метаболизме железа [Текст] / Т.Н. Сокур, В.А. Бурлев, Е.НГ. Коноводова, Ю.В. Федорова // Поликлиника. – 2013. – № 1. – С. 57-60.
234. Состояние природной среды и природоохранная деятельность в Хабаровском крае в 2004 году [Текст] : государственный доклад. - Хабаровск, 2005. – 172 с.
235. Справочник по клиническим лабораторным тестам [Текст]. - М.:АГАТ-МЕД, 2001. – 192 с.
236. Справочник гематолога. А-Z / Б. Дж. Бейн, Р. Гупта; пер. с англ. Т. П. Мосоловой; под ред. О. А. Рукавицы. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 280 с.
237. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2004 рік [Текст]. – К., МОЗ України, 2005. – 232 с.
238. Степаненко, И. Л. Регуляция генных сетей стрессового ответа активными формами кислорода [Текст] / И. Л. Степаненко // Экологическая генетика. – 2004. - № 2 (1). –

- С. 4-12.
239. Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года. Утверждена распоряжением Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2012 г. № 2580-р. – 218 с.
240. Структурно-функциональные параметры клеток крови в норме и при патологии у детей в условиях Севера [Текст] / В. Т. Манчук, В. П. Терещенко, С. Ю. Терещенко, А. А. Савченко // Бюллетень СО РАМН. – 2003. - №2 (108). – С.12 - 16.
241. Сулейманова, И. Г. Современный алгоритм ведения беременных с железодефицитной анемией в сочетании с бактериально-вирусной инфекцией (в регионе с относительно высоким уровнем рождаемости) [Текст] : автореф. дисс. ...канд. мед. наук / И. Г. Сулейманова. – М., 2006. – 25 с.
242. Сусликов, В. Л. Геохимическая экология болезней: В 4 т. Т.2: Атомовиты [Текст] / В. Л. Сусликов. – М.: Гелиос АРВ, 2000. – 672 с.
243. Сусликов, В. Л. Геохимическая экология болезней: В 4 т. Т.3: Атомовиты [Текст] / В. Л. Сусликов. – М.: Гелиос АРВ, 2002. – 670 с.
244. Суханова, Л. П. Перинатальная ситуация в современной России [Текст] / Л. П. Суханова // Информационно-аналитический вестник «Социальные аспекты здоровья населения». – 2007. - № 2. – С. 5-12.
245. Сывороточный ферритин в диагностике железодефицитных состояний / В. И. Петухов, Е. Я. Быкова, Д. К. Бондаре [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2003. – Т. 48, № 2. – С. 36 - 41.
246. Тайпурова, А. М. Железодефицитная анемия беременных: методические рекомендации [Текст] / А. М. Тайпурова; под ред. Э. К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. – 36 с.
247. Тарханова, А. Э. Метаболизм свободных аминокислот в системе мать-плацента-новорожденный на фоне железодефицитной анемии беременных женщин [Текст] / А. Э. Тарханова, Л. А. Ковальчук, А. А. Тарханов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, №

2. – С. 34-39.
248. Тихомиров, А. Л. Железодефицитные состояния в гинекологической и акушерской практике [Текст] / А. Л. Тихомиров, С. И. Сарсания, Е. В. Ночевкин // Русский медицинский журнал. – 2003. - №11. - С. 941 - 945.
249. Токсические микроэлементы плодово-материнского комплекса в условиях антропогенной нагрузки [Текст] / О. А. Сенькевич, З. В. Сиротина, Ю. Г. Ковальский [и др.] // Дальневосточный мед. журнал. – 2008. - № 2. – С. 61-64.
250. Транковская, Л. В. Роль дисбаланса химических элементов в формировании нарушений здоровья детей [Текст]: дис... д.м.н. / Л. В. Транковская. - Владивосток, 2004. - 303 с.
251. Трехэтапный скрининг в диагностике железодефицитных состояний – мера вторичной профилактики [Текст] / И. С. Тарасова, М. В. Красильникова, Н. С. Сметанина, А. Г. Румянцев // Анемия. – 2006. - №1 - 2. – С. 7-16.
252. Тульчинский, Т. Х., Варавикова Е.А. Новое общественное здравоохранение [Электронный ресурс] / Т. Х. Тульчинский, Е. А. Варавикова. – МОСОЗ. – Режим доступа: <http://www.publichealth.ru>. - 2004.
253. Трудности диагностики и лечения дефицита железа и железодефицитной анемии [Текст] / Т.В. Казюкова, А.М. Алиева, Н.Н. Шевченко [и др.] // Педиатрия. -2013. - Том 92, № 2. - С. 77-851.
254. Тютюнник, В. Л. Профилактика и лечение плацентарной недостаточности инфекционного генеза [Текст] / В. Л. Тютюнник // РМЖ. – 2005. – Т. 13, № 17. – С. 1122-1124.
255. Тютюнник, В. Л. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности [Текст] / В. Л. Тютюнник, А.А.Балушкина, Р.С.-Э. Докуева // РМЖ. – 2013. – № 1. – С. 22-25.
256. Усманова, Г. Я. Изучение люминол-зависимой хемилюминесценции эритроцитов у больных анемиями [Текст] / Г. Я. Усманова, Р. Р. Фархутдинов // Здравоохран. Башкортостана. - 1999. - № 6. - С. 30-33.
257. Учакина, Р.В. Влияние некоторых эндо- и экзогенных факторов на состояние гипофиз-тиреоидной системы при нормальной беременности у женщин г.Хабаровска [Текст] /

- Р.В. Учакина, С.В. Кузнецова, Н.А. Беломыцина, И.В. Оржеховская // Физиология человека. – 1995. - Т.21, №6. - С. 85-91.
258. Участковый педиатр: Справочное руководство [Текст] / под ред. М. Ф. Рзянкиной, В. П. Молочного. – 5-е изд. – Ростов н/Д.: Феникс, 2008. – 313 с.
259. Фадеев, В. В. Гипотиреоз и беременность [Текст] / В. В. Фадеев, Г. А. Мельниченко // Трудный пациент. – 2005. - Т. 3, № 2. - С. 7-11.
260. Фадеев, В. В. Нормативы уровня ТТГ: нужны ли изменения? [Текст] / В. В. Фадеев // Клиническая тиреоидология. – 2004. - Т. 2, № 3. - С. 5-14.
261. Фаллер, Д. М. Молекулярная биология клетки [Текст] : руководство для врачей / Д. М. Фаллер, Д. Шилдс; пер. с англ. - М.: «Изд-во БИНОМ», 2006. – 256 с.
262. Филонов, В. А. Экологически обусловленный зоб и функциональное состояние щитовидной железы у детей при воздействии метимеркаптана [Текст] / В. А. Филонов, Ю. Г. Ковальский, В. А. Рябкова // Дальневосточный медицинский журнал. - 2005. - № 3. - С. 107-109.
263. Фролов, В. А. Понятие «Экологическая патофизиология» в свете концепции В.И.Вернадского о биосфере и ноосфере [Текст] / В. А. Фролов // Болезни цивилизации в аспекте учения В.И.Вернадского : материалы 3-ей международной конференции. – М.: Изд-во РУДН, 2005. - С. 26-28.
264. Хавезов, И. Атомно-абсорбционный анализ [Текст] / И. Хавезов, Д. Цалев. - М., 1983. - С. 74-126.
265. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных [Текст] / А. А. Халафян. - 3-е изд. - М.: ООО Бином-Пресс, 2007. - 512 с.
266. Хиггинс, К. Расшифровка клинических лабораторных анализов [Текст] / К. Хиггинс; пер. с англ.; под ред. В. Л. Эмануэля. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2006. – 375 с.
267. Хроническая плацентарная недостаточность: учебно-методическое пособие [Текст] / Т. С. Качалина, Е. В. Третьякова, С. В. Пак, Н. Ю. Каткова. – Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2008. – 72 с.

268. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия: монография / Н. А. Агаджанян, В. И. Петров, И. В. Радыш, С. И. Краюшкин. – Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2005. – 336 с.
269. Чернова, Т. В. Экономическая статистика [Текст] : учебное пособие / Т. В. Чернова. - Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1999. – Гл. 6. – С. 159-201.
270. Цалихин, А.Д. К проблеме анемии беременных [Текст] / А.Д. Цалихин, Е.И. Бувевич // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - №1. - С.74-76.
271. Целых, Е. Д. Моделирование витальных факторов среды, определяющих состояние здоровья подростков Хабаровского края [Текст] / Е. Д. Целых. – Хабаровск: ДВГГУ, 2008. – 164 с.
272. Чепель, Т. В. Клинико-эпидемиологическая характеристика детской инвалидности на дальнем Востоке России [Текст] : автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / Т.В. Чепель. – Хабаровск, 2009. – 47 с.
273. Чижова, Г. В. Использование геля «Ламифарэн» в качестве диетического и лечебно-профилактического питания при различных патологических состояниях [Текст] / Г. В. Чижова, Л. Ю. Молодцова, О. В. Горшкова // Здравоохранение Дальнего Востока. - 2007. - № 4. - С. 35 - 36.
274. Чудинов, Э. Г. Атомно-эмиссионный анализ с индукционной плазмой [Текст] / Э. Г. Чудинов // Итоги науки и техники (Аналитическая химия). — М., 1990. — Т. 2. — 251 с.
275. Шведене, Н. В. Ионоселективные электроды [Текст] / Н. В. Шведене // Соровский Образовательный журнал. – 1999. – № 5. – С. 60-65.
276. Шведене, Н. В. Селективные электроды на органические ионы [Текст] / Н. В. Шведене // Соровский Образовательный журнал. – 2004. - Т. 8, № 2. – С. 37-43.
277. Шевченко, Ю. Л. Клинико-экономические исследования. Общие положения [Текст] / Ю. Л. Шевченко // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2002. - № 5. - С. 55-67.
278. Шехтман, М. М. Болезни органов пищеварения и крови у

- беременных [Текст] / М. М. Шехтман, Г. Н. Бурдули. - М., 1997. – 301 с.
279. Шехтман М.М. Железодефицитная анемия и беременность. Гинекология 2000; 6: 164—172.
280. Шехтман, М. М. Заболевания эндокринной системы и обмена веществ у беременных [Текст] / М. М. Шехтман, Т. М. Варламова, Г. М. Бурдули. - М.: Триада-Х, 2001. - 127 с.
281. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. [Текст] / М. М. Шехтман. - М.: Триада-Х, 1999. - С. 373-403.
282. Шилин, Д. Е. Профилактика дефицита йода у беременной, плода, новорожденного [Текст] / Д. Е. Шилин // Гинекология. – 2000. – Т. 2, № 6. – С. 173-176.
283. Ших, Е. В. Рациональная витаминотерапия беременных [Текст] / Е. В. Ших // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 18-20.
284. Шиц, И. В. Особенности элементного статуса беременных женщин с экстрагенитальной патологией в условиях г. Якутска [Текст] : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / И. В. Шиц. – Якутск, 2006. - 22 с.
285. Щеплягина, Л. А. Антропометрические показатели у детей в зависимости от обеспеченности цинком [Текст] / Л. А. Щеплягина, Т. И. Легонькова, А. Е. Лаврова // Российский педиатрический журнал. – 2005. - № 6. – С. 40-44.
286. Щеплягина, Л. А. Познавательные способности детей при йодном дефиците: возможности коррекции [Текст] / Л. А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал.- 2006. - № 4. - С. 57-60.
287. Щеплягина, Л. А. Экологическая эпидемиология в педиатрии [Текст] / Л. А. Щеплягина, Г. В. Римарчук // Мед. труда и пром. экол. - 2000. - № 1. - С. 25-30.
288. Экология и здоровье детей [Текст] / под ред. М. Я. Студеникина, А. А. Ефимовой. - М.: Медицина, 1998. - 384 с.
289. Экономический словарь [Текст] / под ред. А. И. Архипова. - М.: ТК Велби: Проспект, 2004. - 624 с.
290. Электронный учебник по статистике StatSoft, Inc. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.statsoft.ru>. - 2001.
291. Эльпинер, Л. И. Медико-экологические аспекты изучения

- роли водного фактора в среде обитания человека [Текст] / Л. И. Эльпинер // Водные ресурсы. — 1989. — № 5. — С. 41-48.
292. Энциклопедия анализов [Электронный ресурс] // Большая медицинская энциклопедия. — Режим доступа: www.province.ru.
293. Эффективная терапия железодефицитной анемии легкой степени у беременных и родильниц [Текст] / Н.Е. Кан, Р.С.-Э. Докуева, А.А.Балушкина [и др.]// Фарматека. — 2013. — № 3 (256). — С. 35 - 42.
294. Яглов, В. В. Железодефицитные состояния у больных с маточными кровотечениями [Текст] / В. В. Яглов // Гинекология. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 54-56.
295. Яковлева, Т. В. Государственная политика в области охраны здоровья детей: проблемы и задачи [Текст] / Т. В. Яковлева, А. А. Баранов // Вопросы современной педиатрии. — 2009. — Т. 8, № 2. — С. 6-10.
296. Якунина, Н. А. латентный дефицит железа у беременных с воспалительными заболеваниями почек [Текст] : автореф. дис. на соиск. уч. ст. к.м.н. / Н. А. Якунина. — Москва, 2012. — 27 с.
297. Ян, Д. Х. Прогностическая характеристика здоровья новорожденных и детей раннего возраста при ФПН и вирусных инфекциях матери [Текст] : автореф. дис. на соиск. уч. ст. к.м.н. / Д. Х. Ян. — Владивосток, 2001. — 24 с.
298. Яремчук, Л. И. Современные аспекты происхождения, лечения и клиническое обоснование назначения дозы железа беременным с ЖДА [Текст] / Л. И. Яремчук // Мат. юбилейной конф. «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии». - Барнаул, 2001. - С.98-102.
299. A novel target of lithium therapy [Text] / L. Yenush, J. M. Belles, J. M. Lopez-Coronado [et al.] // FEBS Lett. - 2000. - Vol. 467, № 5. - P. 321- 325.
300. A randomised double-blind study comparing sodium ferredetate with ferrous fumarate in anaemia in pregnancy. [Text] / P. Sarkate, A. Patil, S. Parulekar [et al.] // Journal of the Indian Medical Association. — 2007. — Vol. 105, № 5. - P. 278, 280-281, 284.
301. Aggett, P. J. Physiology and metabolism of essential trace

- elements: An outline [Text] / P. J. Aggett // *Clin. Endocrinol. Nutab.* — 1995, — Vol 14, №. 3. — P. 513-543.
302. Ahisten, G. Selected trace elements and proteins in serum of apparently healthy newborn infants of mothers who smoke during pregnancy [Text] / G. Ahisten, T. Tuvemo, M. Gebre-Medhin // *Acta paediatr. Scand.* — 1989. — V. 78, №.5. - P. 671-676.
303. Andersen, J. Effect of simultaneous low-level dietary supplementation with inorganic and organic selenium on whole-body, blood, and organ levels of toxic metals in mice [Text] / J. Andersen, J. B. Nielsen // *Environ. Health Perspect.* — 1994. — Vol. 102, suppl. 3. — P. 321 - 324.
304. Barco, A. Poliovirus protease 3C (pro) kills cells by apoptosis [Text] / A. Barco, E. Feduchi, L. Carrasco // *Virology.* — 2000. — Vol. 266. - P. 352-360.
305. Beard, J. L. Effectiveness and strategies of iron supplementation during pregnancy [Text] / J. L. Beard // *Am. j.clin.nutr.* - 2000. — V. 71, №.5. - P. 1288-1294.
306. Beck Melinda, A. Dietary oxidative stress and the potentiation of viral infection [Text] / A. Beck Melinda, A. Levander Orville // *Annu. Rev. Nutr. Palo Alto (Calif.).* - 1998. - Vol. 18. - C. 93-116.
307. Benz, E. J. The erythrocyte membrane and cytoskeleton: structure, function and disorders: the molecular basis of blood diseases. 2nd edition. [Text] / E. J. Benz. - W. B. Saunders Company. Philadelphia, 1994. - P. 257 - 292.
308. Biología de las células totipotenciales hematopoyéticas [Text] / Isaac Rodrigo Zambrano-Ramirez, Edelmiro Santiago-Osorio, Benny Weiss-Steider, Julio Roberto Caceres-Cortes // *Rev. invest. clin.* - 1999. — Vol. 51, № 1. - C. 53-68.
309. Bremner, I. Copper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions [Text] / I. Bremner, J. H. Beathie // *Proc. Nutr. Soc.* — 1998. — Vol. 54. - P 489 - 499.
310. Cellular prion protein regulates intracellular hydrogen peroxide levels and prevents copper-induced apoptosis [Text] / T. Nishimura, A. Sacudo, I. Nakamura [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. - № 323. - P. 218 - 222.
311. Chisholm, Y. Y. Erythrocyte porphobilinogen synthase activity

- as an indicator of lead exposure in children [Text] / Y. Y. Chisholm, D. Y. Thomas, T. G. Hamill // Clin. Chem. – 1985. – Vol. 31, № 4. – P. 601 - 605.
312. Chronic treatment of human astrocytoma cell with lithium, carbamazepine or valproic acid decreases inositol uptake at high inositol concentration but increases it at low inositol concentrations [Text] / M. Wolfson, Y. Bersudsky, E. Zinger [et al.] // Brain Res. – 2000. – V. 855. - P. 158 - 161.
313. Cobalamin status during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 406 Danish women [Text] / N. Milman, K. E. Byg, T. Bergholt [et al.] // European journal of haematology. - 2006.- Vol. 76, № 6. - P. 521-525.
314. Cobalamin status during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 406 Danish women Department of Obstetrics, Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Denmark [Text] / N. Milman, K. E. Byg, T. Bergholt [et al.] // European journal of haematology. – 2006. – Vol. 76, № 6. – P. 521-525.
315. Comparison of blood folate levels among pregnant Chinese women in areas with high and low prevalence of neural tube defects [Text] / A. Ren, L. Zhang, L. Hao [et al.] // Public health nutrition. - 2007. - Vol. 10, № 8. - P.762-768.
316. Comparison of methods for measurement of Na⁺/Li⁺ countertransport across the erythrocyte membrane [Text] / K. van Norren, J. M. P. M. Borggreven, A. Hovung [et al.] // Clin. Chem. – 1997. - Vol. 43, № 6. - P. 1090-1092.
317. Crystal structure of formate dehydrogenase H: Catalysis involving Mo, molybdopterin, selenocysteine and an Fe₄S₄ cluster [Text] / J. C. Boying, V. N. Gladyshev, S. V. Kbangulov [et al.] // Science.- 1997. - Vol. 275. - P 1305 - 1308.
318. Determinants of arsenic metabolism: blood arsenic metabolites, plasma folate, cobalamin, and homocysteine concentrations in maternal-newborn pairs [Text] / M. Hall, M. Gamble, V. Slavkovich [et al.]. - New York: Department of Environmental Health Sciences, Columbia University Medical Center, 2007. – Vol. 115, № 10. – P. 1503–1509.
319. Dietary iron induces rapid changes in rat intestinal divalent metal transporter exporter expression [Text] / K. Y. Yeh, M.

- Yeh, J. A. Watkins [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2000. - Vol. 279, № 5. - P. 1070-1079.
320. Distribution of transferrin receptors in relation to cytochrome oxidase activity in the human spinal cord, lower brainstem and cerebellum [Text] / C. M. Morris, J. M. Candy, C. A. Bloxham, J. A. Edwardson // *J. neurol. Sci.* – 1992. - Vol. 111, №2. - P. 158-172.
321. Effects of the combined deficiency of selenium and iodine on thyroid function [Text] / R. Miniero, M. D'Archivio, A. Olivirieri, S. De Angelis [et al.] // *Ann. Ist. Super sanita.* – 1998. - Vol. 34, № 3. - P. 349-355.
322. Epperly, M. W. Magnesium superoxide dismutase (MnSOD) plasmid/liposome pulmonary radioprotective gene therapy: modulation of irradiation-induced mRNA for IL-1, TNF- α , and TNF- β correlates with delay of organizing alveolitis/fibrosis [Text] / M. W. Epperly // *Biol. Blood marrow transplant.* – 1999. – Vol. 5, № 4. - P. 204-214.
323. Filds, M. Ferritin is not an indicator of available hepatic iron stores in anemia of copper deficiency in rats [Text] / M. Filds, I. Bureau, C. G. Lewis // *Clin. Chem.* – 1997. - Vol. 43, № 8. - P. 1457-1459.
324. Finley, J. W. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration [Text] / J. W. Finley // *Am. j. clin. nutr.* – 1999. – Vol. 36. - P. 37-43.
325. Fleece, D. M. Encephalopathy in a newborn due to prenatal lead exposure [Text] / D. M. Fleece, N. B. Robinson // *J. Paediatr. Chid. Health.* – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 409 - 410.
326. Gamble, S. C. Selenium-dependent glutathione peroxidase and other selenoproteins – their synthesis and biochemical roles [Text] / S. C. Gamble, A. Wiseman, P. S. Goldfarb // *J. Chem. Techn. Biotechn.*-1997. -Vol. 68. - P. 123 - 134.
327. Gibbs, M. A. Ascorbic acid use in hyperresponders to Epoetin alfa [Text] / M. A. Gibbs // *Nephrol. Nurs. j.* – 2000. - Vol. 27, № 4. - P. 413-415.
328. Gladyshev, V. N. Selenocysteine-containing proteins in mammals [Text] / V. N. Gladyshev, D. L. Hatfield // *J. Biomed. Sci.* 1999. - Vol. 6, № 3. – P. 151 - 160.
329. Greger, J. L. Dietary standarts for manganese: overlap between

- nutritional and toxicological studies [Text] / J. L. Greger // *J.nutr.* – 1998. – Vol. 128. - P. 368-371.
330. Gu, M. Oxidative-phosphorylation defects in liver of patients with Wilson's disease *Lancet* [Text] / M. Gu, J. M. Cooper, P. Butler. - 2000. – Vol. 356. - P. 469 - 474.
331. Guide-lines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [Text] / Z. Baloch, P. Carayon, Conte- B. Devolx [et al.] // *Thyroid.* - 2003. - Vol. 13. - P. 3-126.
332. Gurevich, K. G. Kynurenin metabolic pathway of tryptophan catabolism in healthy and pathological pregnancy [Text] / K. G. Gurevich, S. A. Popkov // *Internat. j. med.* - 2001. - № 1. - P. 22-26.
333. Haram, K. Iron supplementation in pregnancy – evidence and controversies [Text] / K. Haram, S. T. Nilsen, R. J. Ulvik // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. - № 80. – P. 683–688.
334. Hb Anderlecht [a20(B1)HisPro]: A silent variant found in a Congolese newborn [Text] / F. Cotton, H. Wajcman, V. Hansen [et al.] // *Hemoglobin.* - 2000. – Vol. 24, № 4. - C. 299-304.
335. Hernberg, S. Lead poisoning in a historical perspective [Text] / S. Hernberg // *Am. J.ind. med.* – 2000. – Vol. 38, № 3. - P. 244 - 254.
336. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey [Text] / A. Koc, A. Kocyigit, M. Soran [et al.] // *European journal of nutrition.* - 2006 Vol. 45, № 5. – P. 291-297.
337. Holotranscobalamin remains unchanged during pregnancy. Longitudinal changes of cobalamins and their binding proteins during pregnancy and postpartum [Text] / A. L. Morkbak, A. M. Hvas, N. Milman, E. Nexø // *Haematologica.* -2007. – Vol. 92. – P. 1711-1712.
338. Hurley, L. S. Trace element in human and animal nutrition [Text] / L. S. Hurley, C. L. Keen; ed. W. Mertz. – San Diego CA: Academic Press, 1989. - P. 185 - 221.
339. Hydroxocobalamin (vitamin B12) prevents and reverses endotoxin-induced hypotension and mortality in rodents: role of

- nitric oxide [Text] / S. S. Greenberg, J. Xie, J. M. Zatarain [et al.] // J. Pharmacol. Ext. Ther. – 1995. – Vol. 273. – P. 257 - 265.
340. Improvements in the status of folate and cobalamin in pregnant Newfoundland women are consistent with observed reductions in the incidence of neural tube defects [Text] / J. D. House, S. B. March, M. S. Ratnam [et al.] // Canadian journal of public health. Revue canadienne de santé publique. - 2006. - Vol. 97, № 1. – P. 112 - 118.
341. Improvements in the status of folate and cobalamin in pregnant Newfoundland women are consistent with observed reductions in the incidence of neural tube defects [Text] / J. D. House, S. B. March, M. S. Ratnam [et al.] // MB Canadian journal of public health. Revue canadienne de santé publique. – 2006. – Vol. 97, № 2. – P. 132-135.
342. In vitro quantification of anti-red blood cell antibody production in idiopathic autoimmune haemolytic anaemia: Effect of mitogen and cytokine stimulation [Text] / Wilma Barcellini, Giuliana Clerici, Rosanna Montesano [et al.] // Brit. J. Haematol. - 2000. – Vol. 111, № 2. - C. 452-460.
343. Increased neutrophil adherence and adhesion molecule mRNA expression in endothelial cells during selenium deficiency [Text] / J. F. Maddox, K. M. Aherme, C. C. Reddy, L. M. Sordillo // J. leukoc. Boil. – 1999. - Vol. 65, № 5. - P. 658-664.
344. Iron supplementation in goitrous, iron-deficient children improves their response to oral iodized oil [Text] / M. Zimmermann, P. Adou, T. Torresani [et al.] // Eur. J. Endocrinol. - 2000.- Vol. 142, №3. - P. 217-223.
345. Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control. A Guide for Programme Managers. - Geneva: World Health Organization. 2001 (WHO/NHD/01.3).
346. Iron, folate, and vitamin B12 stores among pregnant women in a rural area of Haryana State, India [Text] / P. Pathak, U. Kapil, C. S. Yajnik [et al.] // Food and nutrition bulletin. – 2007. – Vol. 28, № 4. – P. 435-438.
347. Ivins, J. K. Protection by neurite outgrowth by integrin activation. [Text] / J. K. Ivins, P. D. Yurchenco, A. D. Lander // J. Neurosci. – 2000. - № 20. - P. 6551 - 6560.

348. Kato, J. A mutation in the iron-responsive element of H ferritin mRNA, causing autosomal dominant iron overload [Text] / J. Kato, K. Fujikawa, M. Kanda // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 69. – P. 191.
349. Keen, C. L. Present knowledge in nutrition [Text] / C. L. Keen, S. Zidenberg-Cherr; eds. E. E. Ziegler, L. J. Filer. – Washington DC: ILSI Press, 1996. - P. 334-343.
350. Kohrle, J. The trace element selenium and the thyroid gland [Text] / J. Kohrle // *Biochimie.* – 1999. - Vol. 81, № 5. - P. 527-533.
351. Kuhlman, G. The influence of dietary sources of zinc, copper and manganese on canine reproductive performance and hair mineral content [Text] / G. Kuhlman, R. E. Rompala // *J. nutr.* – 1998. – Vol. 128. - P. 2603-2605.
352. Larsen, P. R. Update on the human iodothyronine selenodeiodinases, the enzymes regulating the activation and inactivation of thyroid hormone [Text] / P. R. Larsen // *Biochem. Soc. Trans.* - 1997. - Vol. 25. - P. 588 - 592.
353. Lead neurotoxicity in children: is prenatal exposure more important than postnatal exposure? [Text] / R. Ronchetti, P. van den Hazel, G. Schoeters [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2007. – Vol. 96, № 3. – P. 473.
354. Lehninger, A. L. Principles of biochemistry [Text] / A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox. – N.Y.: Worth Publish, 1993. – 1013 p.
355. Li, L. Defects in the yeast high affinity iron transport system result in increased metal sensitivity because of the increased expression of transporters with a broad transition metal specificity [Text] / L. Li, J. Kaplan // *J. Biol. Chem.* – 1998. - Vol. 273, № 35. - P. 22181-22187.
356. Lithium blocks the c-jun stress response and protects neurons via its action on glycogen synthase kinase 3 β . [Text] / V. Hongisto, N. Steds, S. Brecht [et al.] // *Cell. Biol.* - 2003. - № 23. - P. 6027 - 6036.
357. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City [Text] / M. M. Tellez-Rojo, D. C. Bellinger, C. Arroyo-Quiroz [et al.] //

- Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 323 - 330.
358. Longitudinal study of the effect of pregnancy on maternal and fetal cobalamin status in healthy women and their offspring [Text] / M. M. Murphy, A. M. Molloy, P. M. Ueland [et al.] // The Journal of nutrition. – 2007. – Vol. 137, № 8. – P. 1863-1867.
359. Lovstad, R. A. Catecholamine stimulation of copper dependent hamolysis: protective action of superoxide dismutase, catalase, hydroxyl radical scavengers and serum proteins (ceruloplasmin, albumin and apotransferrin) [Text] / R. A. Lovstad // Acta pharmacol. Toxicol. – 1984. – Vol. 54. – P. 340-345.
360. Low-normal serum selenium early in human pregnancy predicts low birth weight [Text] / John D. Bogden, Francis W. Kemp, Xinhua Chen [et al.] // Nutrition Research. – 2006. – Vol. 26, Issue 10. - P. 497 - 502.
361. Markowitz, M. Lead poisoning: a disease for the next millennium [Text] / M. Markowitz // Curr. Probl. Pediatr. – 2000. – Vol. 30. - P. 62-70.
362. McKenzie, R. C. Selenium: an essential element for immune function [Text] / R. C. McKenzie, T. S. Rafferty, D. J. Beckett // Immuno. Today. – 1998. - Vol. 19, № 3. - P. 342-345.
363. Miranda-Vizuete, A. The mitochondrial thioredoxin system [Text] / A. Miranda-Vizuete, A. E. Damdimopoulos, G. Spyrou // Antioxidants and Redox Signaling. - 2000. - № 2. - P. 801 - 810.
364. Mitochondrial thioredoxin reductase in bovine adrenal cortex. Its purification, properties, nucleotide / amino acid sequences, and identification of selenocysteine [Text] / S. Watanabe, Y. Makino, K. Ogawa [et al.] // Eur. J. Biochem. - 1999. - № 264. - P. 74 - 84.
365. Mostert, V. Selenoprotein P: Properties, functions and regulation [Text] / V. Mostert // Arch. Biochem. Biophys. - 2000. - № 376. - P. 433-438.
366. Munro, H. The ferritin genes: their response to iron status [Text] / H. Munro // Nutr. Rev. – 1993. - Vol. 51, № 2. – P. 65-73.
367. Napoli, C., Witztum J.L., Calara F, de Nigris F, Palinski W. Maternal Hypercholesterolemia Enhances Atherogenesis in Normocholesterolemic Rabbits, Which Is Inhibited by

- Antioxidant or Lipid-Lowering Intervention During Pregnancy
An Experimental Model of Atherogenic Mechanisms in Human
Fetuses *Circulation Research*. 2000;87:946.
368. Nehru, B. The effect of dietary selenium on lead neurotoxicity [Text] / B. Nehru, R. Dua // *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* - 1997. - №16. - P. 47 - 50.
 369. Neural tube defects, micronutrient deficiencies, and *Helicobacter pylori*: a new hypothesis / M. Felkner, L. Suarez, B. Liszka [et al.] // *Clinical and molecular teratology*. - 2007. - Vol. 79, № 8. - P. 617-621.
 370. No effect of copper supplementation on biochemical markers of bone metabolism in healthy adults [Text] / A. Baker, E. Turley, M. P. Bonham [et al.] // *Br. J. Nutr.* - 1999. - Vol. 82, № 4. - P. 283 - 290.
 371. Olivares, M. Copper as essential nutrition [Text] / M. Olivares, R. Uaay // *Am. j. clin. nutr.* - 1996. - Vol. 63. - P. 791-796.
 372. Patriarca, M. Nickel metabolism in humans investigated with an oral stable isotope [Text] / M. Patriarca, T. D. Lyon, G. S. Fell // *Am. j. clin. nutr.* - 1997. - Vol. 66, № 3. - P. 616-621.
 373. Peria, M. M. O. A delicate balance: homeostatic control of copper uptake and distribution [Text] / M. M. O. Peria, J. Lee, D. J. Thiele // *J. Nutr.* - 1999. - Vol. 129. - P. 1251-1260.
 374. Prevalence of anemia among pregnant women and adolescent girls in 16 districts of India. Indian Council of Medical Research, Ansari Nagar, New Delhi [Text] / G. S. Toteja, P. Singh, D. S. Dhillon [et al.] // *Food and nutrition bulletin*. - 2006. - Vol. 27, № 4. - P. 311-315.
 375. Rapid determination of lithium in human serum and urine, at physiological concentrations, by inductively coupled argon plasma emission spectrometry [Text] / P. Leflon, R. Plaquet, F. Rose, G. Hennon // *Analytica chemical acta*. - 1996. - Vol. 327. - P. 301-306.
 376. Red Book: 2000 [Text]. Report of the Committee on Infection Diseases. American Academy of Pediatrics, 2000. - 855 p.
 377. Reference values of total plasma antioxidant status [Text] / Snezana Markovic, Jelica Dordevic, Nada Majkic-Singh [et al.] // *Clin. Lab.* - 1999. - Vol. 45, № 11-12. - P. 665-668.
 378. Regulation of manganese superoxide dismutase gene expression

- in human bronchoepithelial cells after exposure to crocidolite, silica, basaltwool and rockwool in vitro [Text] / J. Marks-Konczalik, A. Gillissen, B. Scharling, B. G. Schultze-Werninghaus // *Eur. Respir. J.* – 1995. - Vol. 8, Suppl. 19. - P. 351.
379. Relationship between dietary folate intakes, maternal plasma total homocysteine and B-vitamins during pregnancy and fetal growth in Japan [Text] / H. Takimoto, N. Mito, K. Umegaki [et al.] // *European journal of nutrition.* – 2007. – Vol. 46, № 5. - P. 300-306.
380. Richard, H. G. Dichotomous effects of cadmium and selenium on erythropoiesis in mice [Text] / H. G. Richard, Ph. D. Jackson // *Bull. Environ. Contam. And Toxicol.* – 1986. – Vol. 36, № 5. – P. 674 - 679.
381. Rolfs, A. Metal ion transporters in mammals: structure, function and pathological implications [Text] / A. Rolfs, M. A. Hediger // *J. Physiol.* – 1999. – V. 518, № 1. - P. 1-12.
382. Roth, J. A. Iron interactions and other biological reactions mediating the physiological and toxic actions of manganese [Text] / J. A. Roth, M. D. Garrick // *Biochem. Pharm.* – 2003-№ 66. - P. 1-13.
383. Roy, C. Iron homeostasis: new tales from the crypt [Text] / C. Roy, C. Enns // *Blood.* – 2000. -Vol. 96. – P. 4020.
384. Ruff, H. A. Population-based data and development of individual children: case of low to moderate lead levels and intelligence [Text] / H. A. Ruff // *J. Dev. Behav. Pediatr.* – 1999. – Vol. 20, № 1. - P. 42-49.
385. Rybakowski, J. K. Antiviral and immunomodulatory effect of lithium [Text] / J. K. Rybakowski // *Pharmacopsychiatry.* – 2000. - Vol. 33, № 5. - P. 159-164.
386. Saloojee, H. Iron deficiency and impaired children development. The relation may be caused but not be a priority for intervention [Text] / H. Saloojee, J. Pettifor // *Br. Med. J.* – 2001. – Vol. 323. – P. 1377.
387. Sandstead, H. H. Causes of iron and zinc deficiencies and their effects on brain [Text] / H. H. Sandstead // *J. Nutr.* - 2000. – Vol. 130. – P. 347-349.
388. Sben, Q. C. RNA-binding proteins that specifically recognize the

- selenocysteine insertion sequence of human cellular glutathione peroxidase mRNA [Text] / Q. C. Sben, P. A. Mcquilkin, P. E. Newburger // *J. Biol. Chem.* - 1995. - Vol. 270. - P. 448 - 452.
389. Serotonergic function during lithium augmentation of refractory depression [Text] / E. McCance-Katz, L. H. Price, D. S. Charney, G. R. Heninger // *Psychopharmacol (Berlin)*. - 1992. - Vol. 108, № 1-2. - P. 93-97.
390. Shils, M. E. Modern nutrition in health and disease [Text] / M. E. Shils, J. A. Olson, M. Shike. - Philadelphia, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, Sydney, Tokyo: F Waverly Company, 1994. – Vol. 1. - P. 112 - 286.
391. Shimomura, A. Lithium inhibits apoptosis of mouse neural progenitor cell [Text] / A. Shimomura, R. Nomura, T. Senda // *Neuroreport* – 2003. - № 14. - P. 1779 - 1782.
392. Smith, A. D. Is folic acid good for everyone? Oxford Project to Investigate Memory and Ageing, Department of Physiology, Anatomy & Genetics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [Text] / A. D. Smith, Y. I. Kim, H. Refsum // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. - Vol. 87, № 3. – P. 517-533.
393. Soluble transferrin receptor as a potential determinant of iron loading in congenital anaemias due to ineffective erythropoiesis [Text] / Mario Cazzola, Yves Beguin, Gaetano Bergamaschi [et al.] // *Brit. J. Haematol.* - 1999. – Vol. 106, № 3. - C. 752-755.
394. Structure determination of selenomethionyl S-adenosylhomocysteine hydrolase using data at a single wavelength [Text] / M. A. Turner, C. S. Yuan, R. T. Borchardt [et al.] // *Nat Struct Biol.* – 1998. – Vol. 5. - P. 369.
395. Superoxide dismutase, glutathione and catalase levels in bronchoepithelial cells after exposure to crocidolite, silica, basaltwool and rockwool in vitro [Text] / A. Gillissen, M. Jaworska, D. Wickenburg, I. Schmitz Schultze-Werninghaus // *Eur. Respir. J.* - 1995. - Vol. 8, Suppl. 19. - P. 464.
396. The effect of copper supplementation on red blood cell oxidativity and plasma antioxidants in middle-aged healthy volunteers [Text] / E. Rock, A. Mazur, J. M. O'Connor [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2000. - Vol. 28, № 3. - P. 324-329.
397. The effect of selenium supplementation on out come in very low

- birth weight infants: a randomized controlled trial/ The New Neonatal Study Group [Text] / B. A. Darlow, C. C. Winterborn, T. E. Inder [et al.] // *J. pediatr.* – 2000. – Vol. 136, № 4. - P. 473-480.
398. Thyroid disorders in mild iodine deficiency [Text] / P. Laurberg, S. B. Nohr, K. M. Pedersen [et al.] // *Thyroid.* – 2000. - Vol. 10, №11. - P. 951-963.
399. Tietz textbook of clinical chemistry [Text] / eds. C. A. Burtis, E. R. Ashwood. – Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: Saunders Company, 1999. - P. 982-1054.
400. Tkatcheva, Victoria. Heavy metals in perch (*Perca fluviatilis*) from the Kostomuksha region (North-western Karelia, Russia) [Text] / Victoria Tkatcheva, Ismo J. Holopainen, Heikki Hyvarinen // *Boreal Environ. Res.* - 2000. - Vol. 5, № 3. - C. 209-220.
401. Tumpowsky, Catharine M. Elevated blood lead levels among adults in Massachusetts, 1991-1995 [Text] / Catharine M. Tumpowsky, Letitia K. Davis, Richard Rabin // *Publ. Health Rept.* - 2000. – Vol. 115, № 4. - C. 364-369.
402. Understanding optimal nutrition among women of childbearing age in the United States and Puerto Rico: employing formative research to lay the foundation for national birth defects prevention campaigns [Text] / L. L. Lindsey, H. C. Hamner, C. E. Prue [et al.] // *Journal of health communication.* - 2007 Vol. 12, № 8. - P. 733-757.
403. Wallace, J. M. Homocysteine concentration, related B vitamins, and betaine in pregnant women recruited to the Seychelles Child Development Study. Northern Ireland Centre for Food and Health, School of Biomedical Sciences, University of Ulster, Coleraine, United Kingdom. [Text] / J. M. Wallace, M. P. Bonham, J. Strain // *American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 87, № 2. – P. 391-397.
404. Wehby, G. L. The effects of prenatal use of folic acid and other dietary supplements on early child development [Text] / G. L. Wehby, J. C. Murray // *Maternal and child health journal.* – 2008. – Vol. 12, № 2. – P. 180-187.
405. Weon, Choi Jong. Serum transferrin receptor concentrations during normal pregnancy [Text] / Choi Jong Weon, Im Moon

- Whan, Pai Soo Hwan // Clin. Chem. - 2000. – Vol. 46, № 5. - C. 725-727.
406. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination [Text]. - Geneva: WHO, 2001. – P. 1-107.
407. WHO, UNICEF, ICCIDD. Prevention and control of iodine deficiency in pregnant and lactating women and in children less than two years old: conclusions and recommendation [Text]. - Geneva:WHO, 2005 (in press).
408. World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. - Geneva, 2002.
409. Wu, D. Y. Knowledge and use of folic acid for prevention of birth defects amongst Honduran women [Text] / D. Y. Wu, G. Brat, G. Milla, J. Kim // Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.). – 2007. – Vol. 23, № 4. – P. 600-606.
410. Yu, J. Influence of copper depletion on iron uptake mediated by SFT, a stimulator of Fe transport [Text] / J. Yu, M. Wessling-Resnick // J. Biol. Chem. – 1998. – Vol. 273, № 12. - P. 6909-6915.
411. Zaichick, V. Normal human intrathyroidal iodine [Text] / V. Zaichick, S. Zaichick // Scien. Tot. Envir. – 1997. – Vol. 206. - P. 39-56.
412. Zbigniew, Marzec. Analityczna i obliczeniowa ocena pobrania kadmu, rtęci i ołowiu z całodziennymi racjami pokarmowymi osob doroslych [Text] / Marzec Zbigniew // Bromatol. i chem. toksykol. - 1999. – Vol. 32, № 3. - C. 247-251.
413. Zhou, B. hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast [Text] / B. Zhou, J. Gischier // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1997. – Vol. 94. - P. 7481-7486.

Авторы выражают **огромную благодарность и признательность** коллегам за содействие, сотрудничество и помощь в проведении исследований при выполнении данной работы

сотрудникам НИИ ОМИД:

Учакиной Раисе Владимировне,

Лебедько Ольге Антоновне,

Евсеевой Галине Петровне,

Сотрудникам клинико-лабораторных подразделений

сотрудникам КГБУЗ «Родильный дом № 2» (гл. врач Д.Ж.Ежов):

Морозовой Ольге Николаевне,

Воропаевой Елене Николаевне,

Врачам и сотрудникам Женской консультации № 2

сотрудникам ЦНИЛ ГБОУ ВПО «ДВГМУ» (зав. д.м.н., проф. С.С.Тимошин).