

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ**

**КЫРГЫЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ**

На правах рукописи

УДК 546.72+616.155.194.8+(23.07)+616-053.32.+616

МУСТАПАЕВА ЖАНЫЛ ШАРШЕЕВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ**

(14.00.09. - Педиатрия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

БИШКЕК 2001

Работа выполнена в Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии

Научные руководители: заслуженный деятель науки, академик НАН КР, доктор медицинских наук, профессор *Кудаяров Д.К.*

Кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник *Атыканов А.О.*

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор *Бакасов С.С.*

Член-корр. НАН КР, доктор медицинских наук, профессор *Раимжанов А.Р.*

Ведущее учреждение: Научный Центр педиатрии и детской хирургии Республики Казахстан

Защита диссертации состоится «7» июня 2001 г. в 12.00 часов на заседании Диссертационного Совета Д-14.00.111 при Кыргызском НИИ акушерства и педиатрии (720040, г. Бишкек, ул. Тоголок Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского НИИ акушерства и педиатрии.

Автореферат разослан «6» мая 2001 г.

Ученый секретарь Диссертационного Совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник _____

А.Б. Фуртикова

Актуальность проблемы. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста является одной из важнейших проблем педиатрии. Актуальность данной патологии определяется ее социальным характером и широкой распространенностью (Баранов А.А., 1999; Serwint J.R. et al., 2000). По данным ВОЗ (1977) на земном шаре около 700 млн. лиц имеют дефицит железа. Наиболее часто встречаясь у детей в возрасте до 3-х лет, он оказывает крайне неблагоприятное воздействие на организм растущего ребенка. Поскольку железо играет важную роль в жизнедеятельности организма человека, его дефицит сопровождается тотальной органной патологией (Казакова Л.М., Макрушин И.М., 1992; Гаппаров М.М., 1999; Тутельян В.А. с соавт., 1999). К наиболее значимым изменениям следует отнести отклонения со стороны иммунной системы и неспецифических факторов защиты, что ведет к росту заболеваемости, замедлению роста и развития ребенка, к формированию хронических очагов инфекции, отягощению течения и исхода других заболеваний (Конь И.Я., 1997; Зиглер Э. Е., 1999; Бекбосынов Т.К. с соавт., 1999; Каюпова Н.А. с соавт., 1999; Казюкова Т.В. с соавт., 2000; Шевелева Г.А. с соавт., 2001; Amos Deinard M.D., et al., 1981; Walter T. et al., 1983; Oski F.A. et al., 1983). Так, частота ОРВИ и желудочно-кишечных заболеваний у детей с ЖДА оказалась в 2,5-3 раза (Чумаченко С.М., 1977), вирусных гепатитов в 1,5 раза (Казакова Л.М., Граничев В.С., 1990; Diez Ewald M. et al., 1999) выше, чем у детей без анемии.

Данная проблема не является строго медицинской. Широкая распространенность железодефицитной анемии зависит от социально-экономических условий и, к сожалению, не имеет тенденции к снижению (Филатов Н.Н., 1999; Баранов А.А. с соавт., 2000; Вельтищев Е.Ю., 2000; Мусуралиев М.С. с соавт., 2000; Adish A.A. et al., 2000). Как показывают исследования, проведенные в странах Центральной Азии, проблема железодефицитной анемии повсюду стоит настолько остро, что представляет угрозу не только для нынешних поколений, но и в целом для будущего государств. В связи с этим, ВОЗ поставила задачу «всеобщего гемоглобинового оздоровления» населения.

Среди причин, влияющих на тяжесть течения железодефицитной анемии, особое значение имеют природно-климатические факторы, в частности условия высокогорья. В условиях высокогорья организм подвергается действию высотной гипоксии, где парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе снижено, а при ЖДА присоединяется и гемическая гипоксия, поэтому в высокогорье ЖДА протекает тяжелее (Бобоходжаева М.Х., 1979; Кудаяров Д.К., 1979; Джаббаров А.Д., 1983; Миракилова А.М., 1983; Токтосунова С.Б., 1990; Боконбаева С.Д., 1994).

2. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов у детей раннего возраста с железодефицитной анемией в условиях высокогорья

Гипоксия, независимо от механизмов ее возникновения, влечет за собой цепь патофизиологических сдвигов на клеточном уровне и в организме в целом.

ЖДА представляет собой идеальную модель гипоксического состояния. Но, вместе с тем, данные литературы о состоянии процессов ПОЛ и функциональной активности антиоксидантной системы при ЖДА остаются единичными и базируются преимущественно на результатах изучения отдельных компонентов в крови, а состояние мембран эритроцитов в условиях высокогорья у детей остается не изученным.

Характеристика железодефицитной анемии в условиях высокогорья в аспекте изменений структуры и функции эритроцитарных мембран представляет фундаментальный научный интерес и имеет несомненную практическую значимость, поскольку составляет основу повышения эффективности терапии с использованием антиоксидантных препаратов. Комбинированная терапия препаратами железа в сочетании с антигипоксантами обеспечивает более стабильный клинико-лабораторный эффект за короткий срок времени, т.к. является патогенетически обоснованной, повышает терапевтическую эффективность ферротерапии, предотвращает синдром перегрузки железом организма ребенка. Традиционное длительное лечение препаратами железа больных с железодефицитной анемией приводит к отрицательному эффекту. Двухвалентное железо, содержащееся в назначаемых препаратах, является сильным оксидантом и инициатором перекисного окисления липидов. Активация ПОЛ приводит к дестабилизации мембранных структур и усиливает гемолиз.

В связи с переходом на новую систему медицинского обслуживания, в республике закономерно увеличится доля амбулаторных больных, по сравнению со стационарными. Учитывая высокую распространенность железодефицитной анемии в нашем регионе, надо предполагать, что это будет основной контингент пациентов, нуждающихся в особом внимании семейных врачей.

Все вышеизложенное определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. Изучить патогенетические механизмы участия системы ПОЛ и АОЗ в формировании ЖДА в условиях высокогорья и определить эффективность препарата гипкоса в комплексной терапии ЖДА.

Задачи исследования.

1. Изучить клиничко-функциональные особенности ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья.
2. Изучить фосфолипидный состав мембран эритроцитов у детей раннего возраста в условиях высокогорья.

А.Б.Фуртимова

3. Определить уровень интенсивности перекисного окисления липидов мембран эритроцитов и плазмы крови, ферментную антиоксидательную активность при железодефицитной анемии у детей раннего возраста в условиях высокогорья.

4. Сравнительно с монотерапией, оценить влияние антиоксидантного препарата гипкоса в сочетании с препаратами железа на клиническое течение и на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при железодефицитной анемии у детей раннего возраста в условиях высокогорья.

5. Установить изменения показателей красной крови (эритроцитов, гемоглобина, цветового показателя, гематокрита) и ферритина у детей раннего возраста при ЖДА в условиях высокогорья.

Научная новизна. Впервые в условиях высокогорья при ЖДА у детей раннего возраста изучены направленность и степень изменений структуры и функции мембран эритроцитов и установлен механизм укорочения продолжительности жизни эритроцитов.

Уточнены патогенетические механизмы структурно-клеточных изменений при ЖДА, в частности выражающиеся в интенсификации процессов перекисного окисления липидов на фоне подавления системы ферментной антиоксидантной защиты.

Впервые представлены клиничко-теоретические обоснования целесообразности включения в комплекс лечебных и реабилитационных мер при ЖДА отечественного антиоксидантного препарата – гипкоса, назначение которого в сочетании с препаратами железа способствует клиничко-гематологическому выздоровлению, восстановлению структурно-функционального состояния мембран эритроцитов и активности ПОЛ, сокращению сроков лечения на 8-10 дней.

Практическая значимость работы. Результаты исследования динамики структурно-функциональных показателей мембран эритроцитов являются обоснованием необходимости их определения у детей с ЖДА для оценки тяжести течения заболевания и эффективности лечения, для выявления показаний к назначению антиоксидантных и мембраностабилизирующих препаратов.

Разработаны оптимальные схемы и определены сроки лечения ЖДА у детей в условиях высокогорья, включающие комбинированное назначение препаратов железа и антиоксиданта гипкоса.

Положения, выносимые на защиту.

1. Состояние биологических мембран является объективным критерием уровня функционирования организма детей при ЖДА в условиях высокогорья.
2. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов у детей раннего возраста с железодефицитной анемией в условиях высокогорья

является отражением клинических признаков и патогенетических механизмов анемии.

3. Включение антиоксидантного препарата – гипкоса в лечение железодефицитной анемии у детей раннего возраста, оказывает положительный эффект, стабилизируя структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов и способствуя быстрому клинико-гематологическому выздоровлению.

Внедрение полученных результатов. Разработанная схема лечения ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья с включением антиоксидантного препарата гипкоса, внедрена в практику работы Кыргызского НИИ акушерства и педиатрии, Нарынской областной детской больницы, Ат-Башинской Центральной районной больницы.

Апробация диссертации. Диссертация апробирована на заседании Ученого Совета Кыргызского НИИ акушерства и педиатрии 28.02.2001 г. Результаты работы неоднократно докладывались на научных съездах и научно-практических конференциях.

Публикации. По диссертации опубликовано девять печатных работ, в том числе 7 статей и 2 методические рекомендации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы о материалах и методах исследования, 3-х глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы.

Диссертация изложена на 125 машинописных страницах, иллюстрирована 11 таблицами, 14 рисунками. Указатель использованной литературы включает 229 источников, в том числе отечественных 168, иностранных 61.

Характеристика материала и методы исследования. Для выполнения поставленных задач было обследовано 448 детей раннего возраста с 6 месяцев до 3-х лет в условиях высокогорья, в г. Нарын, пос. Достук Тянь-Шаньского района (высота 2020 м над уровнем моря) и с. Ат-Башы Нарынской области (высота 2040 м над уровнем моря), как в организованных коллективах, так и в домашних условиях.

Из числа обследованных анемия выявлена у 140 детей, что составляет 31,3%. Из них мальчиков – 58%, девочек - 42% (рис.1). Преобладание детей мужского пола может быть свидетельством больших адаптационных способностей женского организма. В зависимости от степени тяжести анемии больные были разделены следующим образом: ЖДА легкой степени – 102 ребенка (72,8 %), средней тяжести – 35 детей (25%), тяжелой степени – 3 ребенка (2,2%) (рис.2).

С целью выявления анемии каждый ребенок был тщательно осмотрен для установления клинических признаков анемии. У всех детей исследовали общий анализ крови и, в зависимости от содержания количества эритроци-

тов, уровня гемоглобина и сывороточного ферритина, отбирались дети контрольной группы и больные с ЖДА для проведения лечения. Из числа обследованных 42 ребенка с уровнем гемоглобина 130-140 г/л составили контрольную группу.

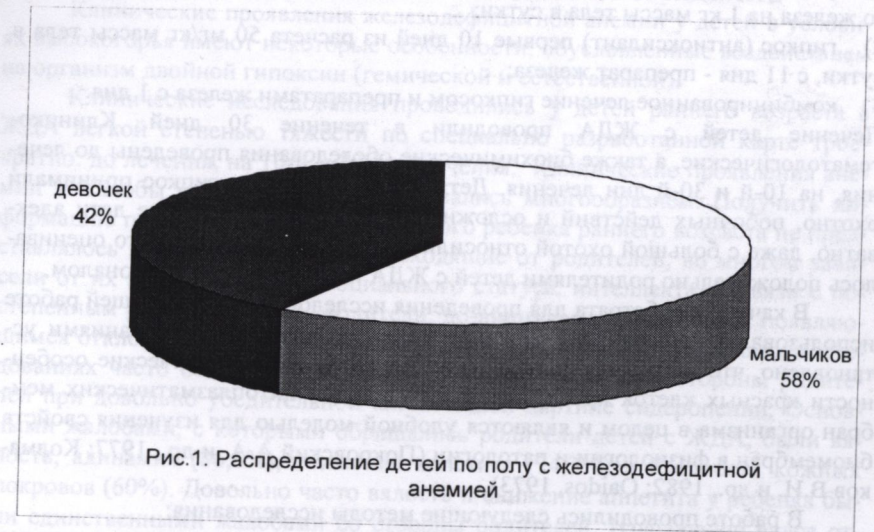


Рис.1. Распределение детей по полу с железодефицитной анемией

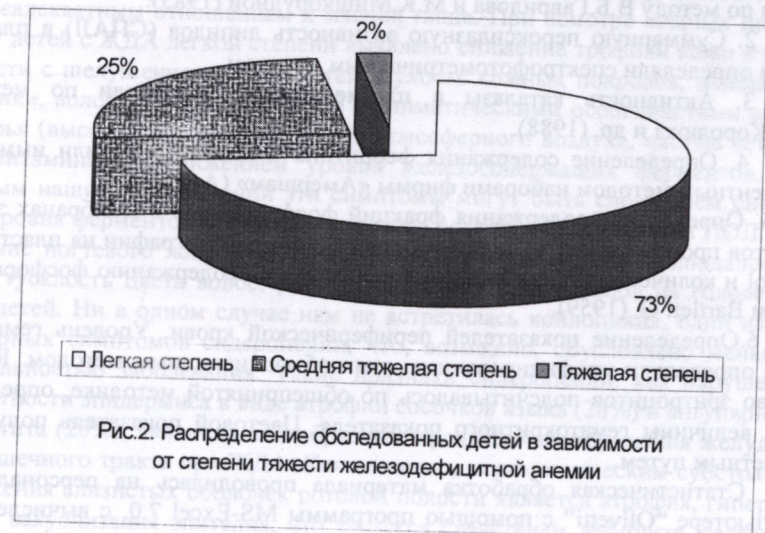


Рис.2. Распределение обследованных детей в зависимости от степени тяжести железодефицитной анемии

Больные с легкой степенью ЖДА, с уровнем гемоглобина 110-90г/л, были разделены на 3 группы, в зависимости от метода проводимого лечения. Были использованы следующие схемы терапии:

- 1) традиционное лечение препаратами железа из расчета 5 мг элементарного железа на 1 кг массы тела в сутки;
- 2) гипкос (антиоксидант) первые 10 дней из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки, с 11 дня - препарат железа;
- 3) комбинированное лечение гипкосом и препаратами железа с 1 дня.

Лечение детей с ЖДА проводили в течение 30 дней. Клинико-гематологические, а также биохимические обследования проведены до лечения, на 10-й и 30-й дни лечения. Дети раннего возраста гипкос принимали охотно, побочных действий и осложнений не наблюдалось. Все дети адекватно, даже с большой охотой относились к приему препарата, что оценивалось положительно родителями детей с ЖДА и медицинским персоналом.

В качестве субстрата для проведения исследований в настоящей работе использовались эритроциты венозной крови. Многими исследованиями установлено, что мембраны эритроцитов, несмотря на специфические особенности красных клеток крови, отражают свойства цитоплазматических мембран организма в целом и являются удобной моделью для изучения свойств биомембран в физиологии и патологии (Покровский А.А. и др., 1977; Колмаков В.И. и др., 1982; Qaidos, 1973).

В работе проводились следующие методы исследования:

1. Определение продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов и плазме крови по методу В.Б.Гаврилова и М.К.Мишкорудной (1983).
2. Суммарную пероксидазную активность липидов (СПАЛ) в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом.
3. Активность каталазы в плазме крови определяли по методу М.А.Королюка и др. (1988).
4. Определение содержания ферритина в крови проводили иммуноферментным методом наборами фирмы «Амершам» (Англия).
5. Определение содержания фракций фосфолипидов в мембранах эритроцитов производилось методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol и количественно их уровень оценивался по содержанию фосфора методом Bartlett Q. (1959).

6. Определение показателей периферической крови. Уровень гемоглобина определяли унифицированным гемглобиноцианидным методом. Количество эритроцитов подсчитывалось по общепринятой методике, определялись величины гематокритного показателя. Цветовой показатель получали расчетным путем.

Статистическая обработка материала проводилась на персональном компьютере "Olivetti" с помощью программы MS-Excel 7.0, с вычислением

средних величин и с последующей оценкой достоверности по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления железодефицитной анемии у детей в условиях высокогорья имеют некоторые особенности, обусловленные воздействием на организм двойной гипоксии (гемической и естественной).

Клинические исследования проводились у детей раннего возраста с ЖДА легкой степени тяжести по специально разработанной карте трехкратно: до лечения, на 10-й и 30-дни лечения. Клинические проявления анемии и жалобы родителей характеризовались многообразием. Получить информацию при дефиците железа от самого ребенка раннего возраста не представлялось возможным. Жалобы, исходящие от родителей, во многом зависели от их внимательности, социального статуса, интеллекта. В связи с постепенным развитием ЖДА, родители, по-видимому, привыкают к появляющимся отклонениям в состоянии здоровья у детей и поэтому в наших исследованиях часто отмечались немногочисленные жалобы со стороны родителей при довольно убедительной клинической картине сидеропении. Основными жалобами, с которыми обращались родители детей с ЖДА, были вялость, адинамия (86,6%), снижение аппетита (74,3%) и бледность кожных покровов (60%). Довольно часто вялость и снижение аппетита у ребенка были единственными жалобами со стороны родителей. Извращение вкуса отмечено в 14,3% случаев, что проявлялось пристрастием к мелу, извести, глине, неадекватным отношением к мясной пище. При осмотре кожных покровов у детей с ЖДА легкой степени выявлено снижение трофики кожи в виде сухости с шелушением у 36% детей. Сухость кожных покровов, изменение трофики, волос, возможно, связано с климатическими особенностями высокогорья (высокая инсоляция, сухость атмосферного воздуха, частые ветры), гиповитаминозом, снижением уровня железосодержащих ферментов. По данным наших исследований эти симптомы могут быть следствием снижения уровня ферментов АОЗ и токсического воздействия продуктов ПОЛ. Изменение ногтевого ложа в виде ломкости и исчерченности наблюдалось у 45%, тусклость цвета волос, расщепление волосных концов на голове - у 20% детей. Ни в одном случае нам не встретилась койлонихия, один из характерных симптомов сидеропении, что, возможно, обусловлено меньшей длительностью заболевания. Такие признаки сидеропении, как нарушение целостности эпидермиса в виде атрофии сосочков языка (28%) и ангулярного стоматита (20%), являются своеобразным проявлением поражения желудочно-кишечного тракта при ЖДА. Как известно, морфологическим субстратом поражения слизистых оболочек ротовой полости является атрофия, гиперкератоз, вакуолизация эпителия, что является следствием дефицита железа, и

одновременно он усугубляет дефицит элемента, в связи с ограничением возможности его всасывания, создает своеобразные проблемы при лечении ЖДА (Соболева М.К., 1998).

У большинства детей отмечено снижение тургора и эластичности тканей (80,7%), снижение мышечного тонуса (50,5%). Мышечная слабость, в том числе мышц диафрагмы, проявляющаяся относительно более низким расположением печени и селезенки – это закономерное проявление снижения железосодержащих ферментов в клетках мышечной ткани (Бисярина В.П., Казакова Л.М., 1979). Одним из признаков сидеропении у детей раннего возраста в условиях высокогорья было слабое развитие подкожно-жирового слоя (67,4%), отставание в показателях физического развития (54,9%), что особенно четко отмечалось в анамнезе: на первом году жизни дети поздно начали держать голову, сидеть, ходить, были плаксивы, капризны, был снижен интерес к окружающему. Необходимо подчеркнуть наличие симптомов поражения ЦНС в виде смены настроения (24,4%), плаксивости (30,2%).

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы проявлялись в виде тахикардии и умеренного функционального систолического шума на верхушке сердца у детей (52,4%). При ЖДА, в результате гемической гипоксии и накопления недоокисленных продуктов ПОЛ, развиваются дистрофические изменения в миокарде.

Реакция со стороны паренхиматозных органов проявлялась умеренным увеличением печени до 1,0-1,5 см (19%) и селезенки (7%). Увеличение паренхиматозных органов при ЖДА происходит за счет дестабилизации мембран гепатоцитов, в результате активации процессов ПОЛ, вследствие тканевой гипоксии, из-за слабости мышц диафрагмы проявляющейся относительно более низким расположением печени и селезенки.

Среди фоновых заболеваний отмечались рахит (28,2%), у 12% - экссудативный диатез. Нами обращено внимание на высокий процент заболеваемости среди анемичных детей. Из анамнеза выяснилось, что около 80% обследованных детей с анемией часто болели ОРВИ, отитом (10,9%), вирусным гепатитом, т.е. практически у большинства детей с ЖДА наблюдалось то или иное заболевание и, следовательно, детей с ЖДА можно отнести к группе часто болеющих детей. По данным Казаковой Л.М. (1997), часто болеющие дети среди больных с ЖДА составляют 55,5%.

Проведенные нами исследования выявили зависимость частоты развития анемии у детей раннего возраста от дефицита железа у матерей, обусловленного повторной беременностью с коротким интервалом – 25,8%, гинекологическими заболеваниями – 10,5% и неполноценным питанием – 42,5%.

Указанные клинические проявления ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья сопровождались закономерными сдвигами структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

Как показали наши данные, у детей раннего возраста с ЖДА в условиях высокогорья, по сравнению со здоровыми детьми, наблюдаются выраженные изменения состояния мембран эритроцитов и плазмы крови (таблица 1). Так, со стороны процессов ПОЛ в плазме крови наблюдается значительное повышение содержания как начальных продуктов пероксидации – ГПЛ ($P < 0,001$), так и конечных – ДК ($P < 0,01$). При этом содержание ОЛ также повышается ($P < 0,001$), вследствие чего величина ОИ, косвенно отражающая количество окисленных липидов, не претерпевает значительных изменений ($P > 0,05$).

В мембранах эритроцитов также наблюдается повышение содержания ГПЛ и ДК ($P < 0,001$), причем ДК увеличивается более значительно ($0,026 \pm 0,0005$ ед. опт. пл.), нежели чем в плазме крови ($0,014 \pm 0,002$), ОЛ существенно повышаются ($0,283 \pm 0,011$), вследствие чего величина ОИ снижается ($P < 0,05$), несмотря на повышенное содержание ГПЛ.

Защита биомембран от интермедиаторов перекисного окисления липидов обеспечивается главным образом ферментативной системой антиоксидантной защиты, ключевым компонентом которой является каталаза и пероксидаза. Как показали исследования, со стороны данных ферментов у обследуемых больных наблюдалось снижение активности, и, соответственно, активность СПАЛ составила $0,059 \pm 0,001$ ед. опт.пл./мл ($P < 0,001$), а каталазы – $152,8 \pm 4,28\%$ ($P < 0,01$) (табл.1).

Состояние системы ПОЛ и ферментной АОЗ у больных с ЖДА в условиях высокогорья естественным образом отражается на структурном состоянии мембран эритроцитов, основным компонентом которых является фосфолипидный состав. Как видно из данных таблицы, в ФЛ составе наблюдается увеличение фракции ЛФХ ($P < 0,05$) и снижается содержание СФМ ($P < 0,05$). Наряду с этим, повышается величина коэффициента отношения легкоокисляемых фракций ФЛ (ФС, ФЭА) к трудноокисляемым (СФМ, ФХ) ($P < 0,01$).

Таким образом, выше приведенные данные свидетельствуют, что в условиях высокогорья у детей раннего возраста с ЖДА на фоне интенсификации процессов ПОЛ и истощения системы ферментной АОЗ происходит перестройка ФЛ структуры мембран эритроцитов с изменением ее фазового состояния. Это отразилось на показателях гемограммы периферической крови. Так, количество эритроцитов, уровень гемоглобина и величины цветного показателя, гематокрита довольно выражено снижаются ($P < 0,01 - < 0,001$), т.е. проявляются явления гипохромной анемии по гемолитическому типу. При этом содержание ферритина не достигает значимых значений ($P > 0,05$). Описанные изменения показывают, что при ЖДА у детей в условиях высоко-

Таблица 1

Показатели структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, плазмы крови, гемограммы у детей раннего возраста с ЖДА легкой степени тяжести в условиях высокогорья

Анализируемые показатели	Группы обследования		Значение достоверности P ₂₋₁
	1. Здоровые дети n=42 M±m	2. Дети с ЖДА n=62 M±m	
Продукты ПОЛ в плазме крови, ед.опт.пл.:			
-ОЛ	0,677±0,024	1,046±0,085	<0,001
-ГПЛ	0,165±0,011	0,22 ±0,009	<0,001
-ДК	0,008±0,001	0,014±0,002	<0,01
-ОИ	0,243±0,017	0,233±0,025	>0,05
Продукты ПОЛ в мембранах эритроцитов, ед.опт.пл.:			
-ОЛ	0,23 ±0,006	0,283±0,011	<0,001
-ГПЛ	0,105±0,003	0,132±0,001	<0,001
-ДК	0,006±0,0005	0,026±0,0005	<0,001
-ОИ	0,516±0,014	0,476±0,013	<0,01
Ферменты АОЗ			
-СПАЛ, ед.опт.пл./мл	0,159±0,038	0,059±0,001	<0,001
-Каталаза, %	173,1±3,81	152,8±4,28	<0,01
Фосфолипидный состав мембран эритроцитов, %			
-ЛФХ	13,4±1,521	17,5±1,766	<0,05
-СФМ	25,8±3,767	19,2±1,206	<0,05
-ФХ	24,8±3,56	22,7±1,672	>0,05
-ФС	20,5±2,482	21,2±2,232	>0,05
-ФЭА	17,8±2,491	19,9±2,122	>0,05
ФС+ФЭА	0,771±0,098	1,183±0,135	<0,01
СФМ+ФХ			
Ферритин, мг/л	24,36±1,637	22,94±1,143	>0,05
Гемограмма:			
-эритроциты, млн	4,157±0,056	3,837±0,03	<0,01
-Hb, г/л	136,2±0,924	104,7±0,783	<0,001
-Ht, об. %	0,406±0,004	0,326±0,003	<0,001
-Ц.п.	0,982±0,017	0,82±0,007	<0,001

горья, в ответ на снижение ферментной АОЗ и интенсификацию липопероокисления, происходит нарушение обмена ФЛ между плазмой крови и эритроцитами с накоплением лизоформ, в частности ЛФХ, происходящее вследствие блокады метаболических путей превращения его в ФХ и нарушения процессов ингибирования ЛФХ и выведения его из организма. Значительное

увеличение ЛФХ в мембранах эритроцитов, безусловно, неблагоприятно для структурно-функциональной организации мембраны и клетки в целом, так как может привести к ингибированию каталитических центров белков-ферментов биомембраны, нарушению проницаемости, транспорта, текучести и стабильности мембраны, изменению формы клетки. Уменьшение содержания СФМ приводит к снижению защитных свойств эритроцитов к ацидотическим сдвигам в плазме крови, изменению электро-статических свойств красных клеток крови и повышению проницаемости мембраны. Повышение величины коэффициента отношения легкоокисляемых фракций ФЛ к трудноокисляемым, свидетельствует об увеличении доли полиненасыщенных жирных кислот в легкоокисляемых фракциях ФЛ, что приводит к нарушению структурной организации липидной фазы клеточных мембран, процессов активного транспорта через мембраны клетки, активности липидзависимых ферментов биомембран.

Вышеизложенные изменения структурно-функционального состояния мембран эритроцитов приводят к снижению осмотической стойкости эритроцитов и, как следствие, к укорочению продолжительности жизни красных клеток крови при ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья.

Учитывая цель и задачи исследования, нами проведена коррекция традиционной антианемической терапии применением биоантиоксиданта гипкоса. Гипкос является антигипоксантом широкого действия и используется как антиоксидант при кислородной недостаточности различного генеза.

На 10 день, на фоне трех схем лечения у всех больных детей с железодефицитной анемией отмечалась положительная клиническая динамика. Более выраженная клиническая динамика, в виде снижения общего процента выявляемости клинических признаков ЖДА, отмечалась при лечении только гипкосом и на фоне комбинированной терапии препаратами железа и гипкоса, по сравнению с группой детей, получавших только ферротерапию. Следует отметить исчезновение таких признаков, как вялость, ангулярный стоматит, заметное улучшение аппетита, уменьшение бледности и сухости кожи. Необходимо также отметить, что при лечении гипкосом происходило более быстрое улучшение самочувствия и состояния детей. Особо хочется подчеркнуть влияние гипкоса на кожу и ее придатки, уже на 10-й день терапии кожные покровы стали розовыми, эластичными, волосы - блестящими. Субъективное улучшение (по наблюдению родителей дети становились бодрее, активнее, заметно улучшился аппетит) отмечалось через 4-5 дней. У большинства детей к этому периоду исчез систолический шум - у 88%, уменьшились размеры паренхиматозных органов. На фоне изолированной ферротерапии эпителиальные признаки сидеропении сохранялись, а систолический шум выслушивался более чем у половины детей (50,3%), паренхиматозные органы оставались увеличенными в размерах. По параметрам ге-

мограммы во всех исследуемых группах происходило повышение уровня гемоглобина и эритроцитов: на фоне лечения гипкосом - до 119 г/л и $4,1 \times 10^{12}/л$; на фоне изолированной ферротерапии - до 121,1 г/л и $4,05 \times 10^{12}/л$; на фоне комбинированного лечения препаратами железа и гипкоса - до 119,8 г/л и $4,05 \times 10^{12}/л$, соответственно. Существенной разницы между группами по динамике гематологических показателей не выявлено.

Повышение уровня гемоглобина и эритроцитов на фоне лечения только гипкосом, возможно, связано с повышением устойчивости мембраны эритроцитов к воздействию недоокисленных продуктов ПОЛ и улучшением использования запасов железа, освободившегося при гемолизе функционально слабых эритроцитов, на что указывает достоверное снижение уровня ферритина. Со стороны ферментной АОЗ и ферритина (табл. 2) во всех исследуемых группах больных в этот период обследования активность СПАЛ и каталазы оставалась сниженной ($P < 0,01$ - $< 0,001$), содержание ферритина снижалось в I и во II группах, причем более выражено снижение в I группе ($7,038 \pm 1,23$ мг/л), а в III группе его значение незначимо по сравнению с контролем ($P > 0,05$).

Стабилизация ФЛ состава мембран эритроцитов также не наступала. Тенденция к восстановлению структурной организации мембран эритроцитов отмечалась в III группе больных. Снижалось содержание СФМ ($19,7 \pm 1,4\%$), вследствие чего несколько увеличивалась величина коэффициента ($P < 0,05$) (табл. 3).

Как показали наблюдения, на 30-й день лечения больных с ЖДА гипкосом в сочетании с препаратами железа, а также гипкосом и с 11 дня препаратами железа клинические проявления ЖДА полностью исчезали, т.е. наступало клиническое выздоровление. У больных детей, получавших только препараты железа, в период окончания лечения сохранялись признаки ЖДА. Так, вялость и адинамия наблюдались у 7,8% детей, нарушение сна и снижение аппетита - у 10%, бледность кожных покровов и видимых слизистых - у 12,3% детей, мышечный тонус оставался сниженным у 25,5%, слабое развитие подкожно-жирового слоя - у 30,3%, систолический шум на верхушке сердца выслушивался у 12,2% детей.

На 30-й день лечения во всех трех группах продолжался прирост уровня гемоглобина и эритроцитов. Наибольшее увеличение концентрации гемоглобина отмечалось в третьей группе, где использовалось комбинированное лечение с первого дня. Количество эритроцитов достигало значения контроля во второй группе исследования.

В период окончания лечения в I группе больных наблюдалось снижение интенсивности процессов ПОЛ за счет снижения содержания ДК, тогда как содержание ГПЛ не претерпевало изменений. Снижение уровня ДК

Таблица 2

Показатели активности СПАЛ, каталазы, содержания ферритина в плазме крови у детей с ЖДА легкой степени тяжести в условиях высокогорья на 10-й день лечения

Группы обследования	Стат. показ.	Анализируемые показатели		
		СПАЛ, ед. опт. п/л/мл л.	Каталаза, %	Ферритин, мг/л
1. Контрольная группа	M ±m	0,159± 0,038	173,1± 3,81	24,36± 1,637
2. I-группа исследования	M ±m P ₂₋₁	0,034± 0,006 <0,001	155,9± 6,308 <0,01	7,038± 1,23 <0,001
3. II-группа исследования	M ±m P ₃₋₁	0,052± 0,014 <0,001	153,8± 0,014 <0,01	15,95± 2,58 <0,01
4. III группа исследования	M ±m P ₄₋₁	0,04± 0,007 <0,01	156,4± 0,011 <0,01	19,6± 6,037 >0,05

Таблица 3

Показатели ФЛ состава мембран эритроцитов у детей с ЖДА легкой степени тяжести в условиях высокогорья на 10-й день лечения

Группы обследования	стат. пок.	Фракции ФЛ, %					ФС+ФЭА СФМ+ФХ
		ЛФХ	СФМ	ФХ	ФС	ФЭА	
1. Контрольная группа	M ±m	13,4± 1,52	25,6± 3,76	24,8± 3,56	20,5± 2,48	17,8± 2,49	0,771± 0,098
2. I-группа исследования	M ±m P ₂₋₁	21,8± 1,806 <0,01	21,7± 2,033 >0,05	29,6± 2,104 >0,05	18,7± 1,807 >0,05	12,0± 1,565 <0,05	0,673± 0,117 >0,05
3. II-группа исследования	M ±m P ₃₋₁	15,7± 1,56 >0,05	18,2± 2,35 <0,05	20,9± 2,23 >0,05	19,3± 1,52 >0,05	24,1± 1,16 <0,05	1,2± 0,127 <0,01
4. III группа исследования	M ±m P ₄₋₁	16,4± 1,67 >0,05	19,7± 1,4 <0,05	20,9± 1,83 >0,05	19,1± 1,76 >0,05	22,1± 1,65 >0,05	1,01± 0,13 <0,05

происходит, видимо, вследствие насыщения Нв окислительно-восстановленным железом, геминным железом, которое гораздо активнее негемового в отношении перекисленных липидов, а также гемопротеинового катализа, но это не приводит к полному восстановлению фосфолипидной структуры мембран эритроцитов.

Во II группе больных в период окончания лечения происходило более выраженное ингибирование липоперекисления, нежели чем в I группе, но структурное восстановление ФЛ состава мембран эритроцитов также

полностью не происходило. Сочетанное применение с первого дня лечения гипкоса и препаратов железа в III группе больных, приводило не только к ингибированию ПОЛ, но и к восстановлению ФЛ состава мембран эритроцитов, т.е. данная схема лечения является наиболее оптимальной. Следует учитывать тот факт, что примененные схемы лечения ЖДА у детей раннего возраста не оказывали влияния в процессе лечения на повышение ферментной АОЗ, или же их активность наступала значительно позже.

Таким образом, применение гипкоса в комплексном лечении ЖДА у детей в условиях высокогорья, оказывает существенное положительное влияние на метаболические процессы в организме ребенка, что, в конечном итоге, приводит к повышению устойчивости организма детей к гипоксии, улучшению обмена железа и нормализации структурно-функционального состояния мембран эритроцитов.

ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья характеризуются отчетливыми проявлениями при более высоких уровнях гемоглобина, чем в низкогорье: легкая степень тяжести ЖДА – 120-100 г/л, средняя степень – 100-80 г/л.
2. Одним из важных патогенетических механизмов формирования ЖДА в условиях высокогорья является нарушение мембрано-структурных свойств эритроцитов, приводящее к укорочению продолжительности их жизни, что подтверждается интенсификацией процессов ПОЛ с повышением ЛФХ, снижением СФМ, увеличением соотношения легкоокисляемых фракций фосфолипидов к трудноокисляемым.
3. Функционально-структурные нарушения мембран эритроцитов и процессов ПОЛ при ЖДА сопровождаются снижением механизмов внутриклеточной антиоксидантной защиты, причем фаза восстановления ферментной АОЗ в процессе лечения значительно отстает от сроков клинического выздоровления, независимо от схем лечения.
4. Применение гипкоса в комплексном лечении ЖДА адекватно переносится пациентами раннего возраста, не вызывает побочных эффектов, улучшает абсорбцию и обмен железа.
5. Наиболее оптимальной схемой терапии ЖДА у детей в условиях высокогорья является назначение антиоксиданта гипкоса в сочетании с препаратами железа, что подтверждается клинико-гематологическим выздоровлением, нормализацией процессов липоперекисления и фосфолипидного состава мембран эритроцитов, сокращением продолжительности лечения на 8-10 дней.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В условиях высокогорья анемию легкой степени следует диагностировать при уровне гемоглобина 120-100 г/л, средней степени – при уровне гемоглобина 100-80 г/л.
2. Для уточнения степени тяжести ЖДА и выбора эффективного комплекса терапевтических мер рекомендуется более широкое использование в клинической практике методов исследования ПОЛ, фосфолипидного состава мембран эритроцитов и ферментов АОЗ.
3. Нарушение структуры и функции мембран эритроцитов у детей с ЖДА в условиях высокогорья является показанием для назначения антиоксидантной терапии.
4. В качестве антиоксидантного препарата рекомендуется назначение гипкоса, из расчета 50 мг/кг массы тела в сутки (по 1 чайной ложке 3 раза в день) в сочетании с препаратами железа из расчета 5 мг/кг массы тела в сутки в течение 30 дней.
5. Для восполнения пула депонированного железа рекомендуется продолжать ферротерапию из расчета 1-2 мг/кг в сутки еще в течение 1 месяца после окончания курса лечения ЖДА.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Диагностика и лечение анемий при преморбидных состояниях и фоновых заболеваниях у детей раннего возраста в горных условиях // Методические рекомендации. - Бишкек, 1993. - 23 с. (соавт. Кудаяров Д.К., Кыштобаева С.Т., Овчаренко Е.Ю., Кучербаев А.А., Токтосунова С.Б.).
2. Перекисное окисление липидов и тканевые ферменты при острой пневмонии у детей раннего возраста в горных условиях // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. - Вып. 2. - 1996. - № 1-4. - С. 42-44. (соавт.: Атыканов А.О., Алексеев В.П., Узаков О.Ж.).
3. Физическое развитие детей пубертатного возраста при анемии // Совр. пробл. охр. матер. и детства в Кыргызской Республике: Сб. науч. статей. - Бишкек, 1997. - С. 149-155. (соавт.: Токтосунова С.Б., Айманбетова А.М., Кыштобаева С.Т.).
4. Железодефицитная анемия у детей пре- и пубертатного возраста // Методические рекомендации. - Бишкек, 1998. - 11 с. (соавт.: Кудаяров Д.К., Айманбетова А.М., Кыштобаева С.Т.).
5. Лечение и профилактика железодефицитной анемии у детей пре- и пубертатного возраста // Медико-социальные аспекты здоровья населения, состояние и перспективы. Сб. науч. статей. - Бишкек, 1998. - С. 308-311. (соавт.: Токтосунова С.Б., Кыштобаева С.Т., Айманбетова А.М.).
6. Эпидемиология ЖДА у детей пре- и пубертатного возраста Кыргызстана // Медико-социальные аспекты здоровья населения: состояние и перспекти-

вы: Сб. науч. статей. – Бишкек, 1998. – С.189-194. (соавт.: Токтосунова С.Б., Айманбетова А.М., Кыштобаева С.Т.).

7. Применение гипкоса для лечения ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья // Актуальные вопросы детской кардиологии и ревматологии. Мат. науч.-практ. конф., – Бишкек, 2000. – С. 116-119. (соавт. Кудаяров Д.К., Токтосунова С.Б.).

8. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов при ЖДА у детей раннего возраста в условиях высокогорья // Кроветворение и окружающая среда: Мат. Междунар. конф.– Бишкек, 2000. – С. 168-173.

9. Влияние условий высокогорья и антиоксидантной терапии на морфо-функциональное состояние мембран эритроцитов при ЖДА у детей раннего возраста // Современная медицина на рубеже XX-XXI веков. Мат. Междунар. науч.-практ. конф. – Бишкек, 2000. – С. 60-64. (соавт.: Токтосунова С.Б.).

АННОТАЦИЯ

«Клинико-функциональные особенности и совершенствование терапии железодефицитной анемии у детей раннего возраста в условиях высокогорья» (14.00.09. - Педиатрия)

В работе представлены результаты обследования 102 детей раннего возраста с железодефицитной анемией (ЖДА) постоянно проживающих в зоне высокогорья (г. Нарын, с. Ат-Баши).

Впервые установлена интенсификация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне снижения активности ферментной антиоксидантной защиты, что сопровождается структурными изменениями мембран эритроцитов у детей раннего возраста с ЖДА в условиях высокогорья и способствует сокращению сроков их жизни.

Доказано, что применение для лечения железодефицитной анемии препаратов железа в сочетании с антигипоксантом гипкосом приводит к клинико-гематологическому выздоровлению на 8-10 дней быстрее, по сравнению с традиционной терапией и сопровождается нормализацией структурно-функционального состояния мембран эритроцитов

КОРУТУНДУ

«Бийик тоолу жерде жашаган наристе балдардын аз кандуулук оорунун клиника-функционалдык өзгөчөлүктөрү жана аны дарылоо методдорун жакшыртуу» (14.00.09. - Педиатрия)

Бул илимий иште бийик тоолуу жерде жашашкан аз кандуулук менен ооруган 102 баланы изилдөөнүн жыйынтыктары келтирилген.

Биринчи жолу, аз кандуулук менен ооруган балдардын кызыл кан денечелеринин кабыгында липиддердин перекисстик кычкылдануусунун жогорулашы, антиоксиданттык ферменттердин кубаттуулугунун төмөн болушу

аныкталган. Ушул себептер менен бийик тоолуу жерде жашаган балдардын кызыл кан денечелери организмде аз жашайт.

Аз кандуулукту дарылоодо, темир заттары менен кошо гипкосту колдонуу балдарды бул оорудан айыгууга 8-10 күнгө эртерээк алып келип, кызыл кан денечелеринин түзүлүшүнүн жана функциясынын өз калыбына келиши далилденген.

SUMMARY

Mystapaeva Janyel Sharshheevna

“Clinical-functional particular’s and development of IDA therapy of early age children in high altitude zone”

The report presents examination results of 102 early age children with iron deficient anaemia constantly living in high altitude zone (Naryn sity, village At-Bashy).

For the first time intensification of lipid oxidation processes and decrease of the enzyme antioxidant protection which by structural changes of erythrocyte membranes of early age children with iron deficient anaemia in high altitude zone and contribute to the reducing of life span were identified.

As the researches prove, use of iron in combination with antihypoxant-gipkos in treatment of the iron deficient anaemia (IDA) leads to clinical-haematological recover for 8-10 days faster and accompanied, comparing with traditional therapy, with normalisation of structural functional state of erythrocyte membranes.

Подписано к печати 4.05.2001 г. Формат бумаги 60x84¹/₁₆.

Бумага офс. Печать офс. Объем 1 п.л. Тираж 100 экз. Заказ 145.

720044. Бишкек, ул. Сухомлинова, 20. ИЦ “Текник” при КТУ им.И.Раззакова,
т.: 42-14-55