

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛЕБЕДЕВ

Вячеслав Вячеславович

**Сравнительная эффективность и безопасность железа (III)
гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) при
лечении железодефицитной анемии у детей**

3.1.21 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., профессор В.Г. Демихов,
Научный консультант
д.м.н., профессор А.В. Дмитриев

Рязань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1. Железодефицитная анемия и железодефицитные синдромы	14
1.2. Дефицит железа – глобальная проблема человечества	15
1.3. Биологическая роль железа	17
1.4. Влияние дефицита железа на организм человека	25
1.5. Критерии диагностики железодефицитной анемии у детей	29
1.6. Лечение ЖДА	31
1.7. Сравнительная эффективность и безопасность применения пероральных препаратов железа при железодефицитной анемии у детей	33
1.8. Окислительная модификация белков и возможности её применения в медицинской практике	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЕ	48
2.1. Определение содержания продуктов окислительной модификации белков	54
2.2. Статистическая обработка данных	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	59
3.1. Данные распространённости ЛДЖ и ЖДА среди детей города Рязани и Рязанской области	59
3.2. Оценка анамнестических данных	63
3.3. Сравнительная эффективность проводимой терапии	69
3.4. Анализ НЯ на фоне лечения препаратами сульфат железа (II) и ГПК железа (III)	74
3.5. Анализ токсичности пероральных препаратов железа на основании данных о количественных и качественных изменениях продуктов окислительной модификации белков	75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
ВЫВОДЫ	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	115
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1	135
ПРИЛОЖЕНИЕ № 2	137

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Железодефицитная анемия (ЖДА) — полиэтиологическое заболевание, возникновение которого связано с нехваткой железа в организме из-за нарушения его поступления, всасываемости или повышенных потерь, сопровождающееся микроцитозом, а также гипохромией эритроцитов [39].

Распространённость ЖДА велика – это самый частый вид анемии (более 1 миллиарда пациентов во всём мире) [160]. ЖДА ассоциируется с повышенным риском преждевременных родов у беременных, снижением работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам у взрослых [70, 87, 111, 118]. ЖДА у детей способна приводить к нарушению когнитивных функций [72, 120, 156], а также может быть причиной частых респираторных инфекций [70, 111].

Однако, несмотря на хорошую изученность ЖДА, в клинической практике в нашей стране существует ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой дефицита железа (ДЖ), а именно: плохой учет пациентов с ЖДА, медленное внедрение в клиническую практику современных информативных лабораторных тестов для диагностики ДЖ (сывороточный ферритин (ФС), сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР), гепцидин), неудовлетворительные результаты лечения и профилактики ЖДА, о чем и свидетельствует высокая распространённость анемии у детей, женщин репродуктивного возраста и беременных [82].

Пероральные препараты железа составляют основу профилактики и лечения ЖДА. Для лечения ДЖ в настоящее время используют железосодержащие препараты, которые различаются по дозировке, составу, химическому состоянию железа (форма Fe^{2+} или Fe^{3+}), а также биодоступностью, эффективностью, частотой побочных эффектов и стоимостью терапии [39].

Количество работ отечественных авторов, посвящённых сравнительной эффективности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у детей, ограничено [28]. Анализ публикаций по этой тематике свидетельствует о противоречивости данных по сравнительной эффективности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у пациентов с дефицитом железа. Окончательно не решён вопрос и о сравнительной токсичности препаратов на основе Fe^{2+} и Fe^{3+} . Препараты, содержащие ионы металлов переменной валентности, в организме человека вызывают усиленное образование продуктов окислительной модификации белков (ОМБ), тем самым увеличивая «оксидативный стресс», который может быть причиной или важной составляющей многих серьёзных заболеваний (атеросклероз, артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, бесплодие, синдром хронической усталости), а также составляющей процесса старения [20, 79, 129, 130, 131, 139, 140]. С другой стороны, препараты на основе железа (III) гидроксид полимальтозата обладают более длительным временем всасывания в кишечнике человека, а длительное применение препарата у пациентов раннего возраста вызывает запоры [113, 116].

Таким образом, выбор перорального лекарственного препарата для стартовой терапии ЖДА на основе сравнительной эффективности и безопасности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} , является одной из нерешенных проблем в клинической практике.

Степень разработанности темы исследования

Анализ существующих литературных данных показывает, что количество работ, посвящённых проблеме сравнительной эффективности и безопасности пероральной ферротерапии при железодефицитной анемии невелико.

Исследованию сравнительной эффективности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у взрослых посвящено несколько работ зарубежных авторов. P. Jacobs et al. в исследованиях 1979 и 1984 года [113, 116], а также в исследованиях 1993 и

2000 года [114, 115] показали, что биодоступность сульфата железа и железа в форме полимальтозного комплекса сопоставима в стандартных суточных дозировках, абсорбция препарата Fe^{3+} ниже, чем препарата Fe^{2+} , а количество нежелательных явлений (НЯ) больше у лиц, принимавших для лечения препараты двухвалентного железа. Схожие выводы можно сделать, проанализировав работы R.J. Langstaff, L. Saha et al., R. Ortiz et al. [63, 73, 153].

В ряде исследований была установлена приблизительно одинаковая эффективность препаратов Fe^{3+} и Fe^{2+} в лечении и профилактике ЖДА [107, 152, 161]. В. J. Schmidt et al. отметили их одинаковую эффективность и частоту побочных явлений [151]. Исследование F.A. Nalotis показало, что использование препаратов Fe^{2+} оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект по сравнению с препаратами Fe^{3+} , а частота НЯ приблизительно одинаковая [89]. Е.Б. Мачнева в своей диссертационной работе показала, что препараты на основе Fe^{3+} восстанавливают концентрацию гемоглобина (Hb) в общем анализе крови и запасы железа в организме быстрее, оказывая при этом меньшее количество НЯ по сравнению с препаратами на основе Fe^{2+} [28].

При тщательном поиске работ, посвящённых сравнительной оценке токсичности препаратов двух- и трёхвалентного железа с использованием метода комплексного определения продуктов ОМБ, не было найдено.

Цель диссертационного исследования

Оценить и сравнить эффективность и безопасность применения пероральных препаратов Fe^{3+} (железа (III) гидроксид полимальтозат) и Fe^{2+} (железа сульфат (II)) в стандартных дозировках для лечения железодефицитной анемии у детей.

Задачи исследования

1. Оценить распространённость железодефицитной анемии (ЖДА) и латентного дефицита железа (ЛДЖ) у детей, проживающих на территории города Рязани и Рязанской области.
2. Сравнить динамику основных эритроцитарных показателей (Hb, MCV) у детей с ЖДА, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат и сульфат железа (II) в исследуемых группах.
3. Проанализировать динамику восполнения запасов железа по концентрации ферритина сыворотки у пациентов исследуемых групп на фоне приёма препаратов Fe^{3+} (железа (III) гидроксид полимальтозат) и Fe^{2+} (сульфат железа (II)).
4. Сравнить частоту нежелательных явлений (НЯ) при приёме железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфат железа (II).
5. Оценить количественные и качественные показатели окислительно модифицированных белков (ОМБ), а также резервно-адаптационного потенциала на фоне лечения ЖДА железа (III) гидроксид полимальтозатом и сульфатом железа (II).
6. На основании полученных данных о преимуществах в эффективности и безопасности сравниваемых препаратов обосновать применение препарата железа для стартовой ферротерапии ЖДА у детей.

Научная новизна исследования

В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования были получены данные о распространённости ЖДА и ЛДЖ у детей и подростков города Рязани и Рязанской области. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков города Рязани и Рязанской области соответственно. ЖДА выявлена у 7,4% и 10,8% детей соответственно.

Впервые токсичность препаратов железа оценивалась методом комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в биологических

жидкостях. Определяли количественные и качественные показатели окислительно модифицированных белков, а также резервно-адаптационного потенциала на фоне лечения ЖДА пероральными формами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфатом железа (II).

Показана более высокая эффективность и более высокая токсичность сульфата железа (II) по сравнению с железом (III) гидроксид полимальтозатом.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате ретроспективного анализа результатов лабораторного обследования было установлено, что железодефицитные состояния широко распространены среди детей города Рязани и Рязанской области. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков по городу Рязани и Рязанской области соответственно. ЖДА выявлена у 7,4% и 10,8% обследованных детей.

В результате проведённого исследования получены данные по сравнительной эффективности Fe^{2+} и Fe^{3+} пероральных препаратов железа, которая оценивалась по темпам прироста Hb, MCV, FC. Препараты из обеих групп оказались эффективными при лечении ЖДА у детей (увеличение Hb на 10 и более г/л по истечении месяца лечения). Однако, препарат сульфата железа (II) показал более высокую эффективность на основании анализа полученных данных Hb по сравнению с ГПК железа (III): $115,35 \pm 9,47$ г/л против $106,52 \pm 12,30$ г/л ($p=0,008$) через 1 месяц терапии и $124,80 \pm 10,97$ г/л в группе сульфата железа (II) против $116,83 \pm 10,15$ г/л в группе ГПК (III) ($p=0,019$) через 2 месяца терапии. Через 3 месяца достоверно значимых отличий отмечено не было ($130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата, $p=0,092$).

В результате приёма препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} были выявлены статистически значимые различия в количестве НЯ (НЯ были выявлены у

48,4% пациентов, принимавших сульфат железа (II) и у 16,13% пациентов, получивших ГПК железа (III) $p=0,0053$).

Помимо подсчёта общего количества НЯ, получены данные о степени выраженности «окислительного стресса», а также оценён риск возможных НЯ с помощью комплексной оценки содержания продуктов ОМБ на фоне приёма пероральных препаратов железа.

Полученные данные по сравнительной эффективности и токсичности препаратов сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата помогут практикующим врачам оценить степень риска появлений НЯ и окажут помощь в вопросе выбора препарата для стартовой терапии ЖДА у детей.

Методология и методы исследования

Основными методами исследования были: сбор анамнеза, объективное обследование, лабораторные (общий анализ крови автоматическим методом с подсчётом количества ретикулоцитов (Ret), измерение уровня сывороточного железа (ЖС), ФС, СРБ, определение карбонильных производных белков в биологическом материале по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой) [12], способ комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в тканях и биологических жидкостях по авторской методике к.м.н. М.А. Фоминой с соавторами, математико-статистические методы.

Для определения продуктов окислительной модификации белков использовался спектрофотометрический метод, основанный на регистрации 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в реакции карбонилирования производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-dinitrophenylhydrazine – 2,4-DNP) [68].

Для корректной интерпретации полученных результатов впервые использован новый подход к анализу данных, который позволил комплексно оценить и проанализировать количество карбонильных производных, с учётом стадии окислительного стресса и нарушения конформации белков.

Для этой цели на базе Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России был разработан способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях, имеющий перспективы для применения в медицине [35].

Методологией является оценка эффективности и токсичности проводимой терапии: совокупность клинических (данные объективного обследования детей) и лабораторных методов (общий анализ крови, биохимический анализ крови), аналитического и статистического методов (описательная статистика и др.)

Положения, выносимые на защиту

1. Распространённость ЛДЖ составила 18,8% и 23,9% у детей и подростков по городу Рязани и Рязанской области соответственно. ЖДА выявлена у 7,4% и 10,8% обследованных детей.
2. Эффективность лечения ЖДА (по достигнутой концентрации Hb) препаратами сульфата железа (II) при лечении ЖДА достоверно выше по сравнению с препаратами железа (III): $115,35 \pm 9,47$ г/л против $106,52 \pm 12,30$ г/л ($p=0,008$) через 1 месяц терапии и $124,80 \pm 10,97$ г/л в группе сульфата железа (II) против $116,83 \pm 10,15$ г/л в группе ГПК (III) ($p=0,019$) через 2 месяца терапии. Через 3 месяца достоверно значимых отличий отмечено не было: $130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$).
3. Частота НЯ на фоне приёма препаратов железа (III) гидроксид полимальтозата статистически достоверно меньше, чем при приёме препаратов сульфата железа (II): у 48,4% и 16,13% соответственно ($p=0,0053$).
4. Продукция продуктов окислительной модификации белков в группе пациентов, получавших сульфат железа (II) оказалась статистически

достоверно более высокой в первый месяц терапии по сравнению с пациентами, получавшими железа (III) гидроксид полимальтозат.

5. При выборе стартовой терапии ЖДА у детей раннего возраста предпочтение следует отдавать препаратам железа (III) гидроксид полимальтозата, вследствие хорошей переносимости, достаточного эффекта от проводимой терапии, а также менее выраженного оксидативного стресса по сравнению с препаратами сульфата железа (II).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.21 – Педиатрия. Медицинские науки – и областям исследования п. №4 «обмен веществ у детей, микронутриентная недостаточность», п. №6 «внутренние болезни детей».

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена тем, что работа выполнена на большом клиническом материале: в первой части работы (скрининг ЖДА и ЛДЖ) участвовало 260 детей, во второй части работы - 62 ребёнка, с подтверждённым диагнозом ЖДА. При выполнении данной диссертационной работы применялись современные, соответствующие целям и задачам методы обследования, а также современные методы статистической обработки полученной информации.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VI Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 1-2 декабря 2016 года); Всероссийской образовательно-научно-практической конференции студентов и молодых специалистов с международным участием «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева (Рязань, 3-4 февраля 2017 года); 10th World Pediatric Congress (Dubai, UAE, September 28-29, 2017); IV

межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке (Рязань, 5-7 октября 2017 года), VIII Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты гематологии и гепатологии» (Москва, 29-30 ноября 2018 года), X Конгрессе НОДГО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской гематологии-онкологии в Российской Федерации» (Сочи, 25–27 апреля 2019 г.), V Межрегиональной научно-практической конференции, посвящённой 25-летию научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (Рязань, 26-28 сентября 2019 года).

Апробация диссертации состоялась на межкафедральном совещании кафедр детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России 20 июня 2019 г.

Внедрение результатов исследования в практику

Данные, полученные в ходе выполнения работы, используются в преподавании и чтении лекций для студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов ФДПО на кафедрах ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Тактика выбора препарата для стартовой терапии ЖДА у детей на основе данных о сравнительной эффективности и безопасности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} применяется в практике НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и внедряется в практику детских поликлиник города Рязани и Рязанской области.

По материалам исследования подготовлено пособие для врачей «Железодефицитная анемия у детей и подростков».

Личный вклад автора

Автором диссертационной работы самостоятельно были выполнены: ретроспективный анализ данных распространённости ЖДА и ЛДЖ на территории Рязанской области и города Рязани, разработка протоколов исследования, подбор пациентов, клинико-anamнестическое обследование детей, анализ существующей литературы по данной тематике, сбор материала для проведения лабораторных исследований, самостоятельное проведение некоторых лабораторных исследований, динамический контроль за лечением пациентов с ЖДА, интерпретация клинико-лабораторных результатов, статистический анализ, подготовка публикаций по теме исследования, подготовка пособия по изучаемой теме, оформление диссертационной работы и автореферата.

Публикации

По материалам и данным, полученным в ходе диссертационного исследования, опубликовано 13 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК, а также 1 пособие для врачей.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающих 162 источник зарубежных и отечественных авторов, двух приложений. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками и 30 таблицами.

ГЛАВА 1. ПРОБЛЕМА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Железодефицитная анемия и железодефицитные синдромы

Железодефицитная анемия (ЖДА) — полиэтиологическое заболевание, возникновение которого связано с нехваткой железа в организме из-за нарушения его поступления, всасываемости или повышенных потерь, сопровождающееся микроцитозом, а также гипохромией эритроцитов [39].

Железо — один из необходимых элементов для эритроидных костномозговых клеток предшественников (ЭККП), обеспечивающих нормальное кроветворение в костном мозге. В клинической практике выделяют три основных железодефицитных синдрома (ЖДС): 1) абсолютный дефицит железа (АДЖ); 2) функциональный дефицит железа; 3) депонирование железа на фоне воспаления. Отдельно выделяют группу наследственных ЖДС.

АДЖ ассоциируется с ЖДА. Функциональный (относительный) дефицит железа развивается у пациентов с нормальными запасами железа, но при повышенной потребности ЭККП в железе. Такое состояние характерно для пациентов, которым проводится лечение эритропоэзстимулирующими препаратами (ЭСП) без сопутствующей ферротерапии. Синдром депонирования железа, ассоциированный с повышенной продукцией гепцидина на фоне воспаления, приводит к развитию анемии хронических болезней (АХБ) [8].

АДЖ развивается вследствие значительного снижения запасов железа в депо и проявляется пониженным уровнем ФС. Выделяют три стадии ДЖ: 1) истощение запасов железа — стадия повышенной абсорбции железа, с повышенной концентрацией циркулирующего трансферрина и сниженным содержанием ФС; 2) железодефицитный эритропоэз (ЖДЭ) —

характеризуется снижением насыщения трансферрина железом (НТЖ), низким уровнем ФС и повышением концентрации sTfR при нормальном уровне Hb; 3) ЖДА – финальная стадия ДЖ, характеризующаяся снижением уровня Hb и неэффективным эритропоэзом с повышением концентрации эндогенного эритропоэтина (ЭПО) [8].

Главная причина ЖДА – абсолютный ДЖ, из-за которого нарушается синтез гемоглобина, формируется железодефицитный эритропоэз и возникает неэффективность костномозгового кроветворения при адекватной выработке эндогенного ЭПО [8].

В настоящее время накоплен огромный объем знаний о факторах риска, причинах возникновения, патогенезе, методах диагностики и лечения детей с ЖДА. Всё это создает ложное мнение о полном решении данной проблемы, так как тактика ведения пациентов в практическом здравоохранении и, как следствие, результаты терапии далеки от оптимальных [1, 55].

1.2 Дефицит железа – глобальная проблема человечества

Анемия является глобальной проблемой мирового здравоохранения, которая затрагивает страны с низким, средним и высоким уровнем дохода и имеет значительные неблагоприятные последствия для здоровья людей, а также негативное воздействие на социально-экономическое развитие [95, 98, 99].

Анемия регистрируется у 1,62 млрд людей, и, по данным ВОЗ на 2011 год, их количество снизилось с 33% (ДИ 29-37) до 29% (ДИ 24-35) у небеременных женщин репродуктивного возраста, с 43% (ДИ 39-47) до 38% (ДИ 34-43) у беременных, и с 47% (ДИ 43-51) до 43% (ДИ 38-47) у детей, что в абсолютных значениях соответствует 496 млн. (ДИ 409-595 млн.) небеременных женщин, 32 млн. (ДИ 28-36 млн.) беременных и 273 млн. (ДИ 242-304 млн.) детей [82]. Имеется тенденция к снижению распространённости ЖДА в некоторых регионах за последние 20-25 лет [82]. В большей степени это характерно для экономически развитых стран [50,

106, 147]. Так, например, за последние десятилетия произошло резкое снижение частоты ЖДА в Норвегии до 2-5% [110], в США до 2,3-5% [158]. Такое снижение частоты ЖДА связано и с повышением значимости АХБ, гемолитических анемий, анемий, связанных с дефицитом других нутриентов, а также с разработкой и реализацией эффективных программ ферропрофилактики в этих странах [55]. Однако, для многих регионов мира дефицит железа остаётся серьёзной проблемой. Так, среди детей, проживающих в Индии, этот показатель составляет 75,3-80% [67], в Кении до 71,8% [66], в Китае 43,7-65,5% [112].

Этиология анемий различна, но большинство из них связано с ДЖ. Количество людей, страдающих ЖДА, варьирует среди отдельных групп населения и в различных регионах мира [105, 146].

Для оценки распространённости ЖДА среди населения используется следующая градация: умеренная – от 5% до 19,9%, средняя – от 20% до 39,9% и значительная – 40% и более. Если распространённость анемии значительная, проблема перестаёт быть сугубо медицинской и требует решения на государственном уровне [82].

Распространённость дефицита железа, а также трудность выявления причины возникновения подчёркивает тот факт, что наименьшее количество анемий, поддающихся лечению пероральными препаратами железа среди детей от 6 до 59 месяцев выявлено у народов, проживающих на территории Африки (32% от всех анемий в данном регионе), где распространённость ЖДА одна из самых высоких. У небеременных женщин репродуктивного возраста этот показатель составляет 41% (для Африки) [84].

В РФ распространённость ЖДА среди беременных в 2005 году составила 41,5 тыс., в 2010 году – 34,7 тыс. и в 2014 году – 32 тыс. человек на 100 тысяч беременных. Заболеваемость детей до года анемиями в 2005 году составила 160,5 тыс. случаев (16,5%), в 2010 году – 176,3 тыс. (17,6%) и в 2015 году – 162,5 тыс. случаев (16,2%) [11].

Важным моментом является распространённость не только ЖДА, но и ЛДЖ, который, в большинстве случаев, приводит к развитию анемии. В сводных данных ВОЗ упоминается о 3 млрд человек на Земле, страдающих ДЖ [75].

Распространенность ЛДЖ в разных регионах мира значительно различается: в Китае среди детей в возрасте от 6 месяцев до 3 лет она составляет 43,7-65,5% [162], в Норвегии у детей от 6 месяцев до 1 года – 4-12% [109], у детей, проживающих на территории США 9,2% в возрасте от 1 года до 3 лет [143]. В настоящий момент есть единичные работы, посвящённые распространённости ЛДЖ в регионах РФ [9, 28].

Распространенность ЛДЖ и ЖДА зависит не только от возраста, пола, территории проживания населения, но и от используемых критериев диагностики. Так в 2013 году было проведено многоцентровое Европейское исследование на основании единых критериев оценки ДЖ и ЖДА. Помимо содержания ферритина сыворотки определялись средний объем эритроцита (MCV) и концентрация сТfR. Участвовало 11 клинических центров, представляющих разные страны. Были проанализированы данные объективного и лабораторного обследования 1647 здоровых доношенных детей (средний возраст 36 месяцев). Диагностировался ЛДЖ при наличии двух или более критериев: MCV<70 фл, концентрация ФС крови <10 мкг/л, НТЖ<10% и sTfR>4,4 мг/л. С учётом выбранных критериев ЛДЖ определялся у 36% обследованных детей. ЖДА диагностировалась при НЬ<110 г/л и наличии двух и более из вышперечисленных критериев ДЖ и составила 12%. [54, 71, 103].

1.3 Биологическая роль железа

Железо выполняет важнейшую биологическую роль: участвует в функционировании всех систем организма, входит в состав гема, осуществляет транспорт электронов (цитохромы, железосеропротеиды), ферментов (оксидаза, гидроксилаза, супероксиддисмутаза, ксантиноксидаза)

[77]. Железо – важнейшая составляющая функциональной активности клеточных и гуморальных факторов иммунитета, необходимое звено для работы фагоцитов, активности киллерных клеток, достаточного синтеза пропердина, комплемента, лизоцима, интерферона [19].

Ферменты, содержащие железо, принимают участие в синтезе гормонов щитовидной железы, поддержании высокого уровня иммунной резистентности организма. ДЖ приводит к росту заболеваемости органов дыхания и желудочно-кишечного тракта. Помимо этого, уменьшение содержания железа в плазме крови отмечается при острых и хронических воспалительных процессах, опухолях, остром инфаркте миокарда.

Данные, полученные в ходе исследований последних лет, свидетельствуют о том, что железо является необходимым для формирования рецепторов дофамина в клетках головного мозга. Отсутствие или недостаток дофаминовых рецепторов нарушает нормальное функционирование дофаминергических нейронов.

Регуляция обмена железа

Процессы абсорбции железа, его рециркуляции, хранения и утилизации являются связанными, но удаленными друг от друга [86]. Этот факт позволил предположить, что существует регулятор, способный управлять этими процессами. Роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепцидин. Гепцидин – 25-аминокислотный пептид, с 4-дисульфидными мостиками, который синтезируется в печени. Человеческий гепцидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника.

Впервые гепцидин был выделен С. Park et al. из мочи [94]. В дальнейшем этот пептид был выделен из плазмы крови. Пропептид гепцидина кодируется мРНК, которая генерируется из 3-го экзона USF-2 гена, находящегося на хромосоме 19. Н. Hunter et al. определили молекулярную структуру гепцидина. Этот пептид представлен «шпилькой»,

две «руки» которой соединены дисульфидными мостиками в лестницепоподобной конфигурации. Особенностью молекулы является присутствие дисульфидных мостиков между двумя соседними цистеинами неподалеку от поворота «шпильки», что является характерным химическим признаком стрессовой ситуации и может иметь высокую реактивность [150].

Влияние гепцидина на обмен железа было показано С. Pigeon et al., которые доказали, что повышенное количество железа в организме индуцирует синтез гепцидина гепатоцитами [48]. Современные генно-инженерных технологии с использованием трансгенных линий мышей дали возможность выяснить, что гепцидин является отрицательным регулятором захвата железа в тонком кишечнике и выхода железа из макрофагов, поскольку у линий мышей при дефиците гепцидина (при отсутствии гена *USF-2*) наблюдалось состояние, характерное для гемохроматоза. Мыши с частичным блокированием гепцидинового гена выживали. У них развивался ДЖ, который было невозможно восполнить даже введением парентерального железа. Учитывая это, исследователи сделали вывод, что гепцидин блокирует транспорт железа повсеместно, включая внутренний эпителий, макрофаги, плаценту и другие типы клеток.

Современный механизм влияния гепцидина на обмен железа был описан Т. Ganz [78].

Концентрация гепцидина при ЖДА уменьшается, что приводит к увеличению захвата железа [100]. Гипоксия – пусковой фактор увеличения HIF-1 α (гипоксией индуцированного фактора), который увеличивает экспрессию гена ЭПО, тем самым влияя на метаболизм железа. Параллельно увеличивается концентрация ЭПО, что ведет к быстрой мобилизации железа из ретикулоэндотелиальной системы и усилению синтеза Hb [93].

Однако в работах конца 2000-х гг. было показано, что при гемолитических анемиях, содержание гепцидина в крови резко снижено, несмотря на избыток железа, поступающего из разрушенных эритроцитов, и выраженный воспалительный процесс [5]. В течение нескольких лет причина

такого явления оставалась неясной. Только в 2013 году была открыта молекула, отвечающая за регуляцию синтеза гепцидина, которую назвали эритроферрон [149]. Основной его функцией является обратная регуляция синтеза гепцидина в печени (рис. 1).

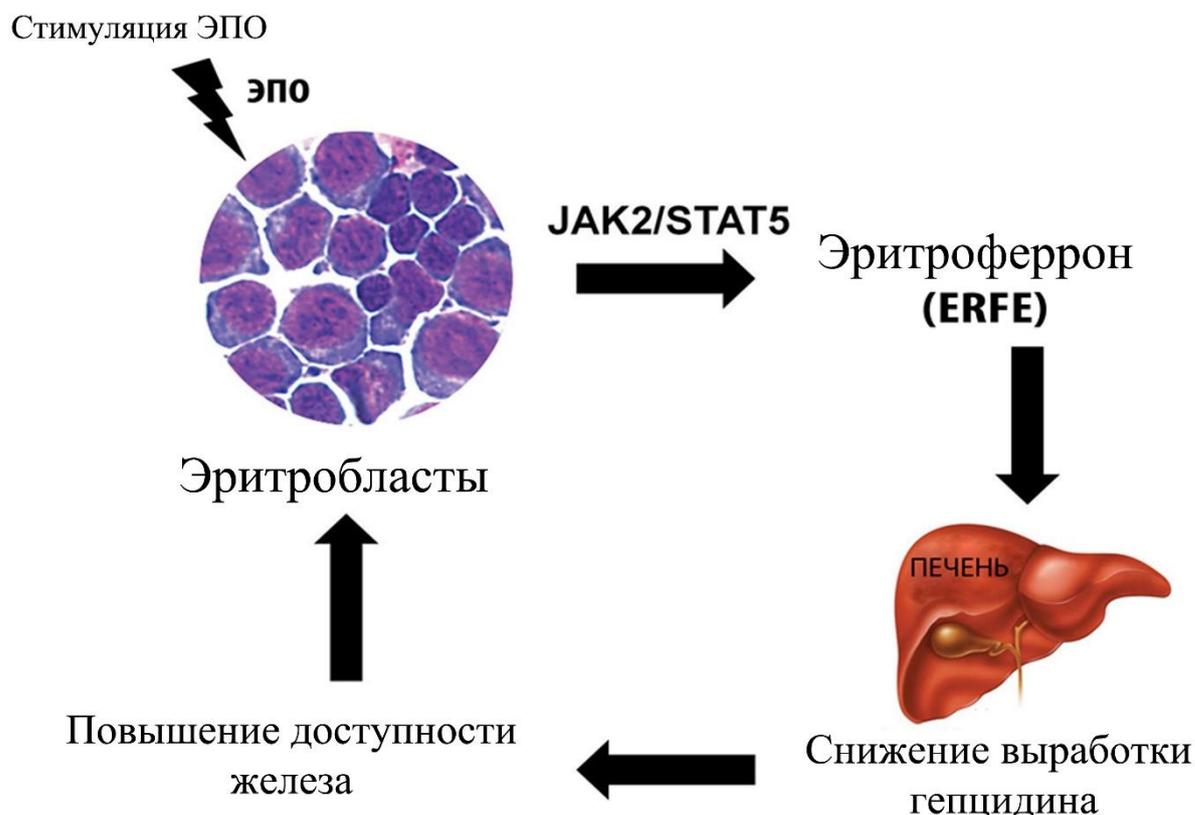


Рисунок 1 – Связь регуляторов эритропоэза в метаболизме железа

Повышение продукции ЭПО вследствие гипоксии, развивающееся на фоне ЖДА, стимулирует эритробласты костного мозга, которые увеличивают синтез эритроферрона [101]. Последний тормозит синтез гепцидина гепатоцитами. Снижение концентрации гепцидина приводит к увеличению абсорбции железа в ЖКТ и усилению его реутилизации из депо, что повышает доступность железа для эритроидных клеток.

Концентрация гепцидина может быть перспективным лабораторным показателем, позволяющим проводить дифференциальную диагностику между ЖДА и АХБ.

В конце 2016 года опубликованы данные по использованию гепцидина в качестве диагностического критерия дефицита железа у детей-подростков

Шри-Ланки [92]. Были отобраны образцы крови 2273 школьников, проживающих на территории Шри-Ланки, и оценена связь между гепцидином, эритроцитарными индексами и запасами железа. Так же отмечены изменения концентрации гепцидина при сопутствующих гемоглобинопатиях. Была выявлена корреляционная зависимость между гепцидином, ФС, концентрацией сТФР и Нв. Так же был определён диагностический порог для уровня гепцидина при ЖДА ($3.2 \mu\text{g/l}$). Возраст, пол, а также сопутствующие факторы влияли на концентрацию гепцидина. На основании данной работы был сделан вывод, что определение уровня гепцидина до начала лечения способствует более ранней дифференциальной диагностике ЖДА и гемоглобинопатий.

Однако до сих пор в клинической практике отсутствуют пригодные для использования тест-системы для определения концентрации гепцидина.

Факторы, приводящие к развитию ЖДА

На формирование ДЖ влияют неблагоприятные анте- и интранатальные факторы. Поступление железа в организм плода осуществляется через плаценту, поэтому факторы, влияющие на функционирование плацентарного кровообращения, затрудняют доставку железа. Немаловажное значение имеет потеря крови во время патологических родов [9, 46, 60].

У доношенных детей при рождении имеются достаточные запасы железа, которые остаются на должном уровне длительное время при рациональном вскармливании ребёнка на первом году жизни. Несмотря на относительно низкое содержание железа ($0,2-0,4 \text{ мг/л}$) в грудном молоке, оно усваивается в значительно большей степени (биосвояемость более 50%), чем из коровьего или козьего молока. ДЖ чаще формируется, когда питание ребёнка не обеспечивает достаточное поступление железа. Увеличение потребности железа зависит от массы тела и скорости роста ребенка.

Распространенность ДЖ зависит от пола. Наиболее характерны гендерные отличия в пубертатный период. После появления первых менструальных кровотечений у девушек в большинстве случаев потери железа не компенсируются адекватной диетой. ДЖ, который возникает в пубертатном периоде, остаётся у 10-12% женщин репродуктивного возраста [38].

Так по данным И.С. Тарасовой, ЛДЖ имеют 2,1% юношей и 17,2% девушек, ЖДА – 2,7 и 7,3% соответственно [43].

Одним из важных факторов развития ЛДЖ и ДЖА у подростков являются повышенные физические нагрузки, например, у подростков-спортсменов, среди которых распространённость ДЖ составляет от 5 до 7,5% [104]. Усиление дыхания (частота и сила) у людей, занимающихся тяжёлой физической работой или испытывающих чрезмерные физиологические нагрузки, в том числе у спортсменов, свидетельствует о повышенной потребности организма в кислороде. С учётом данного факта потребность спортсменов в микроэлементах, в частности в железе, резко увеличивается [41].

Исследователи департамента питания и медицинских наук университета штата Небраска провели работу по оценке распространённости ДЖ среди детей-спортсменов [96]. Анализ проведён у лиц мужского и женского пола (n=91) в возрасте от 8 до 16 лет. Были изучены антропометрические данные, рацион питания и лабораторные показатели, включающие ФС, сТФР и Нв. Данные о наличии ДЖ, особенно среди женщин-подростков, занимающихся спортом, свидетельствуют о более высокой распространённости ДЖ среди данной группы детей. С учётом быстрого роста, а так же сочетания с интенсивными физическими нагрузками, требуется уделять особое внимание рациональному питанию с повышенным содержанием железосодержащих продуктов для молодых спортсменов, особенно женского пола.

Физиологические особенности организма также влияют на частоту возникновения анемии. Беременность резко усиливает потребность в железе. Лактация приводит к потере железа через грудное молоко (1 мг/сут), что может усугубить ДЖ у кормящей женщины. Однако с точки зрения баланса железа лактационная аменорея у здоровых женщин компенсирует потери железа при грудном вскармливании.

Важное значение в развитии ДЖ играют многочисленные патологические процессы. Инфекционные заболевания, особенно хронические и рецидивирующие, могут уменьшать усвоение железа. Механизм блокировки обусловлен усилением активности основного провоспалительного фактора – интерлейкина-6 (IL-6), который в свою очередь резко усиливает продукцию гепцидина гепатоцитами. Гепцидин блокирует выход железа из макрофагов и абсорбцию железа в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем – к анемии [5].

Некоторые паразитарные инфекции, например, нематодозы (трихоцефалез, аскаридоз), амебиаз, шистосомоз, приводят к развитию диapedезных кровотечений (за счёт повышения проницаемости сосудистой стенки, рыхлости основного вещества и небольшого содержания эластических волокон соединительной ткани), которая способствует развитию ДЖ.

Персистирующая хеликобактерная инфекции (*H. pylori*) является важным фактором резистентности к пероральной терапии препаратами железа. В 2008 г. К. Muhsen и D. Cohen опубликовали результаты мета анализа 19 эпидемиологических исследований, 6 экспериментальных работ и 12 серий клинических наблюдений, проведенных в разных странах [124]. В данной работе исследовалась взаимосвязь хеликобактерной инфекции, ДЖ и ЖДА. Расчет суммарных показателей показал двукратное повышение риска ЖДА у *H. pylori*-положительных пациентов по сравнению с *H. pylori*-негативными (OR=2,0; $p<0,001$). Снижение уровня ферритина (<15 мкг/л) статистически значимо чаще (OR=1,6; $p<0,01$) наблюдалось у *H. pylori*-

инфицированных. В исследовании с участием школьников в возрасте 10-15 лет, отмечена более высокая инфицированность *H. pylori* (31,1%) среди детей с ЖДА по сравнению с детьми с нормальными гематологическими показателями (15,5%). Сходные результаты получены у подростков, причем распространенность *H. pylori*-ассоциированной ЖДА была в 2 раза выше у спортсменов (5,5%), чем у других подростков (2,3%), что связано с более высокой потребностью в железе у спортсменов. И.В. Маев и др. на основании полученных данных собственного исследования делают вывод, что проведение эрадикационной терапии у лиц, страдающих хронической ЖДА, позволяет достичь более быстрого ответа на лечение пероральными препаратами железа, что подтверждается как лабораторными показателями, так и объективными данными, а также более быстрым купированием основных жалоб и клинических проявлений [26]. Опираясь на положения Маастрихтского консенсуса IV, всем пациентам с идиопатической железодефицитной анемией неясной этиологии после выявления *H. pylori* рекомендовано проведение антихеликобактерной терапии до начала лечения препаратами железа.

Немаловажную роль в развитии ЖДА играют заболевания с нарушением процессов всасываемости в кишечнике. Целиакия – хроническое наследственное заболевание, важной составляющей которого является стойкая непереносимость белка клейковины злаков (глютена) с развитием диффузной атрофии слизистой тонкой кишки и связанного с ней синдрома мальабсорбции [4]. ЖДА – это наиболее типичное экстраинтестинальное проявление целиакии. У 6 % пациентов с ЖДА выявляется целиакия. У 16,6% пациентов ЖДА является единственным проявлением целиакии [52, 154]. Целиакия — это болезнь проксимального отдела тонкого кишечника. В некоторых случаях она затрагивает весь тонкий кишечник. При локализации процесса в проксимальном отделе нарушается всасывание железа, фолиевой кислоты, кальция и жирорастворимых витаминов, что ведёт к формированию дефицитных состояний, в том числе и ЖДА. Скрининг на целиакию

рекомендовано проводить у всех пациентов с необъяснимой анемией и рефрактерным течением ЖДА. В некоторых работах (например, в руководстве Британского общества гастроэнтерологов по лечению ЖДА) рекомендуется проводить серологические тесты на целиакию после подтверждения диагноза ЖДА до выполнения эндоскопических исследований [53, 85].

Травма или оперативные вмешательства могут привести к развитию ДЖ и анемии. Однако, алиментарный фактор является главным в возникновении и поддержании ДЖ у детей. Диета с низким содержанием железа либо с достаточным его содержанием, но низкой биодоступностью, низкое содержание фолиевой кислоты, витаминов А, С, белка, меди и др. способствуют возникновению ДЖ в организме. Именно алиментарный фактор является основной причиной распространенности ДЖ среди групп населения с низким социально-экономическим статусом.

1.4 Влияние дефицита железа на организм человека

Анемия, развивающаяся в результате ДЖ, влияет на познавательную и моторную функции детей, снижает работоспособность и толерантность к физическим нагрузкам у взрослых [87, 51]. ЖДА увеличивает риск преждевременных родов, может быть связана с рождением детей с низкой массой тела, а также повышает риск материнской и перинатальной смертности [118, 145]. Кроме того, было подсчитано, что 90 000 случаев смерти лиц мужского и женского пола во всех возрастных группах обусловлены только ЖДА [80].

Влияние ЖДА на развитие нервной системы ребёнка

ЖДА изменяет энергетический обмен в головном мозге, следствием чего является нарушение метаболизма нейротрансмиттеров в стриатуме и гиппокампе и сбой процесса миелинизации [148]. Итог – нарушение познавательной и адаптивной функций у детей [97].

В исследовании, в которое вошли 69 студентов-правшей, D. Tucker et al. определяли уровень СЖ и ФС, динамику активности головного мозга

(покой, состояние напряжения) [108]. Задачей было определить связь между гематологическими показателями и активностью мозговых процессов. Полученные результаты были неожиданными. От уровня железа в организме зависели и активность левого полушария, и умственные способности. Было установлено, что, чем ниже уровень ФС, тем слабее активность не только левого полушария, но и затылочной доли обоих полушарий. Это означает, что, если уровень ФС снижен, доминантное полушарие в целом, и зоны центров оптической памяти обоих полушарий, менее активны. А поскольку эти центры, а также область визуальной речи и область сенсорной речи левого полушария являются основными в функции памяти, очевидно, что состояние ДЖ может привести к ослаблению памяти.

Позднее В. Losoff et al. оценили умственное и моторное развитие детей в возрасте от 12 до 23 месяцев с диагнозом ЖДА [57]. Показано, что дети с ЖДА старались быть ближе к няням, меньше показывали удовольствие или восторг, были более осторожными, нерешительными, легко уставали по сравнению с детьми без ЖДА. Кроме того, дети оказались менее внимательными и менее охотно играли. Из этого следует, что ЖДА в раннем возрасте сопровождается изменениями эмоциональной сферы.

В некоторых исследованиях показано отсроченное пагубное влияние ДЖ в раннем возрасте – уже на стадии ЛДЖ нарушения нервной системы могут возникать и сохраняться в течение длительного времени даже при полноценной терапии [28].

За последнее десятилетие так же увеличилось количество работ, подтверждающих влияние ЖДА на снижение когнитивных функций у детей [72, 120, 125].

Однако вопрос влияния ДЖ на когнитивные функции достаточно спорный. Все существующие доказательства основаны только на эпидемиологических исследованиях. Поэтому связь когнитивных нарушений с ДЖ требует дополнительных исследований.

Воздействие ЖДА на иммунитет

Т. Hassan et al. в своём исследовании стремились оценить воздействие ЖДА на все звенья иммунитета [102]. 40 детей, которые соответствовали критериям отбора, проходили тщательное клиническое обследование (данные объективного обследования, общий анализ крови, СЖ, ОЖСС, ФС и НТЖ, определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов (IgA, IgG и IgM), IL-6, исследование Т-лимфоцитов и оценка фагоцитарной активности макрофагов). У всех пациентов были значительно снижены уровни IgG, IL-6, фагоцитарной активности макрофагов. Так же отмечена положительная корреляция между СЖ и уровнем IL-6 в сыворотке крови.

Установлено, что ДЖ способствует развитию значительных морфофункциональных изменений в организме ребенка, ведущих к нарушениям иммунной реактивности, то есть ЖДА может быть причиной частых респираторных заболеваний [37, 40, 70].

Анализ полученных данных О.В. Исаковой и др. (2014) показал, что только у 39,2% (n=96) детей из группы часто болеющих детей (ЧБД) запасы железа находились в пределах нормы, в контрольной группе соответственно у 69,9%; (n=58, $p < 0,001$) [40]. Значительно чаще у ЧБД отмечался ЖДЭ – у 50 (20,4%) из 245 ЧБД против 7 (8,4%) из 83 в группе контроля, ($p = 0,029$).

Число больных с выявленным истощением запасов железа было также достоверно выше в группе ЧБД, чем в группе здоровых детей – 72 (29,4%) из 245 и 15 (18%) из 83 соответственно ($p = 0,027$). Анемия была выявлена у 27 (11%) из 245 детей из группы ЧБД и у 3 (3,6%) из 83 детей контрольной группы, $p = 0,01$. Очевидно, что у часто болеющих детей выявляются разнообразные нарушения метаболизма железа. Достоверно чаще, чем в контрольной группе, у них отмечают истощение запасов железа, ЖДЭ, анемия.

J.A.A.S. Jayaweera et al. оценили связь между ЖДА и развитием рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей, инфекций мочевыводящей системы и гастроэнтеритов у детей [117]. Это исследование

проводилось у детей 2-5 лет, госпитализированных в педиатрическое отделение больницы города Анурадхапура, Шри-Ланка. Для оценки факторов риска развития перечисленных ранее заболеваний контроль за пациентами проводился в течении 18 месяцев. Кроме того, был проведён 6-месячный контроль за детьми после 3 месяцев приёма препаратов железа для оценки возникновения рецидивов. Авторы подчёркивают, что после восполнения ДЖ значительно уменьшается частота острых респираторных заболеваний и гастроэнтеритов у детей. Данный факт является стимулом для разработки на государственном уровне стратегий для предотвращения ДЖ в детском возрасте.

Группы риска

На основании результатов многочисленных исследований можно сделать заключение, что риск развития анемии увеличен у детей раннего возраста, подростков, беременных и женщин фертильного возраста [82].

Отдельно необходимо коснуться развития ЖДА у подростков. В подростковом периоде увеличиваются потребности организма в микронутриентах за счет «ростового скачка», который сопровождается увеличением массы и длины тела, за счет повышенной двигательной активности и психических нагрузок, увеличением обмена веществ [27]. Алиментарный фактор – главный в отношении риска развития ДЖ у подростков. Учитывая психологические особенности подростков, необходимо замечать изменения пищевого поведения и привычек. К пищевым предпочтениям в это период необходимо отнести увлечение нетрадиционными видами питания (вегетарианство, веганство), диетами для похудения и т.д., что влечет за собой увеличение риска развития ДЖ [104, 121].

Политика ВОЗ, направленная на уменьшение распространённости анемий

В 2012 году участники 65-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения одобрили комплексный план по улучшению питания матерей и детей грудного и раннего возраста и выдвинули к 2025 году шесть глобальных целей в области питания. Эти цели включают уменьшение на 50% числа женщин репродуктивного возраста, страдающих от анемии, по отношению к показателю за 2011 год. Есть надежда, что выдвигание этой цели поможет стимулировать как более широкое проведение уже существующих мероприятий, так и реализацию новых согласованных, ускоренных и устойчивых многоуровневых действий, что, в общей сложности, приведет к значительному снижению уровней глобальной распространенности анемии у женщин [81].

1.5 Критерии диагностики ЖДА

Клинические проявления ЖДА

Как правило, нетяжёлые формы ЖДА нередко не имеют клинических проявлений. Однако в некоторых случаях имеются проявления сидеропенического и анемического синдромов.

Для синдрома сидеропении характерно: сухость кожи; изменения слизистых оболочек («заеды» в углу рта, глоссит, атрофический гастрит и эзофагит), диспептические жалобы, ломкость и выпадение волос, изменения ногтей - поперечная исчерченность ногтей больших пальцев рук (в тяжелых случаях и ног), ломкость, расслаивание на пластинки, изменение обоняния - пристрастие больного к резким запахам лака, краски, ацетона, выхлопных газов автомобиля, концентрированных духов, изменения вкуса - пристрастие больного к глине, мелу, сырому мясу, тесту и др., боли в икроножных мышцах, синдром беспокойных ног. В редких случаях симптомы сидеропении могут появляться уже на стадии ЛДЖ.

Степень выраженности анемического синдрома коррелируется с концентрацией Hb в эритроцитах. При уровне Hb < 70-80 г/л могут появляться следующие симптомы: бледность кожи и видимых слизистых оболочек, одышка, тахикардия, мелькание мушек перед глазами, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца, слабость, вялость, головокружение, раздражительность, обмороки, плохая переносимость физических нагрузок, снижение работоспособности, невозможность выполнять привычную работу, мышечная гипотония, гипотония мышц мочевого пузыря с развитием недержания мочи [14].

Критерии лабораторной диагностики ЖДА

Согласно рекомендациям, ВОЗ [88, 159], критерием диагноза анемии у детей являются следующие показатели гемоглобина Hb:

- <110 г/л у детей в возрасте от 6 месяцев до 6 лет;
- <115 г/л у детей в возрасте 6–11 лет;
- <120 г/л у детей старше 12 лет.

Так же учитывается небольшое снижение количества эритроцитов (менее $3,8 \times 10^{12}/л$), снижение цветового показателя (менее 0,85), увеличение СОЭ (более 10-12 мм/ч), сниженное или нормальное количество ретикулоцитов (норма 10-20%). Имеют значение морфологические изменения эритроцитов — анизоцитоз (увеличение доли эритроцитов разного размера в мазке крови – для ЖДА характерен микроцитоз) и пойкилоцитоз (образования патологически измененных эритроцитов, которые в результате каких-то происходящих в организме процессов потеряли свою естественную форму). ЖДА — это микроцитарная, гипохромная, нормо- или реже гипорегенераторная анемия.

В общеклиническом анализе крови изменяются указанные выше показатели и ряд дополнительных эритроцитарных индексов (с учётом современного оборудования): средний объем эритроцита (mean corpuscular volume — MCV) (снижение менее 80 фл), среднее содержание Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin — MCH) (снижение меньше 26 пг),

средняя концентрация Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration — МСНС) (снижение меньше 320 г/л), анизоцитоз эритроцитов (red blood cell distribution width — RDW) (более 14,5%), RET-He (содержание гемоглобина в ретикулоците – менее 28,0 пг).

В биохимическом анализе крови отмечается снижение концентрации СЖ (меньше 12,5 мкмоль/л), повышение ОЖСС (более 69 мкмоль/л), снижение НТЖ (меньше 16%), снижение концентрации ФС (меньше 30 мкг/л). Включение теста на сТФР целесообразно для дифференциальной диагностики ЖДА в условиях воспаления (диагностически значимый показатель более 2,9 мкг/мл) [39].

1.6 Лечение ЖДА

Основные принципами лечения ЖДА: 1) возмещение дефицита железа без лекарственных железосодержащих препаратов невозможно; 2) терапия должна проводиться преимущественно препаратами железа для перорального применения; 3) гемотрансфузии при ЖДА должны проводиться только по строгим жизненным показаниям; 4) терапия ЖДА не должна прекращаться после нормализации уровня гемоглобина.

Для медикаментозной терапии используются пероральные и парентеральные препараты железа.

В настоящее время для терапии ЖДА применяют препараты железа, которые различаются по содержанию элементарного железа, его валентности и своему составу [42].

Лечение направлено на нормализацию концентрации Hb и насыщение железом депо. Чаще всего это достигается путем перорального применения препаратов Fe^{2+} или Fe^{3+} , которые имеют разную биодоступность, эффективность и частоту НЯ.

Критериями эффективности лечения ЖДА являются [39]:

- ретикулоцитарная реакция: на 4–7 день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается по сравнению с их количеством до начала терапии;
- повышение концентрации Hb к концу 4 недели лечения препаратами железа на 10 г/л и гематокрита на 3% по отношению к показателям до лечения (наиболее часто используемый в рутинной практике);
- исчезновение клинических проявлений заболевания через 1–1,5 мес. от начала лечения препаратами железа;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3–6 месяцев от начала лечения (в зависимости от степени тяжести анемии), что контролируется по нормализации концентрации ФС (более 30 мкг/л).

На фоне пероральной ферротерапии могут отмечаться НЯ: локальное раздражение слизистой оболочки ЖКТ, приводящее к возникновению жалоб на чувство переполнения желудка, тошноту, рвоту, запор или диарею. Реакция окисления – переход двухвалентного железа в трехвалентное (для солевых препаратов) так же может сопровождаться высвобождением электронов, которые способствуют образованию свободных радикалов (оксидативный стресс), вызывающих усиление процессов ОМБ и оказывающих прямое повреждающее действие на клетки органов и тканей.

Основными проблемами и НЯ при приеме солевых препаратов железа являются:

- передозировка вследствие чрезмерного всасывания или значительного увеличения дозы препарата;
- взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей;
- металлический привкус;
- окрашивание эмали зубов, иногда стойкое;
- изменения со стороны ЖКТ (запор/диарея);
- низкая комплаентность (частый отказ от лечения: до 35% пациентов)

Основными проблемами и НЯ при приеме препаратов железа, содержащих ионы Fe^{3+} , являются:

- окрашивание эмали зубов (в большинстве случаев не стойкое);
- изменения со стороны ЖКТ (запор/диарея, тошнота, боль в животе);
- изменение цвета кала

1.7 Эффективность и безопасность применения пероральных препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} при лечении ЖДА

Незначительное количество работ по сравнительной эффективности и безопасности применения препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} не позволяет сформировать достаточную доказательную базу. Большинство публикаций посвящены сравнительной оценке этих препаратов при лечении анемии у взрослых пациентов и беременных.

P. Jacobs et al. в исследованиях показали, что при использовании эквивалентных доз сульфата железа (II) (5–50 мг) и fumarата железа (II) (100 мг), а также железа (III) гидроксид полимальтозата не обнаружено статистически значимого различия величины абсорбции как физиологических (5 мг), так и терапевтических (50 мг для сульфата железа (II) и 100 мг для fumarата железа (II)) доз железа при сравнении препаратов сульфата железа (II), fumarата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата с использованием методики двойных изотопов [113, 116]. Средняя скорость поглощения для исследованных препаратов была одинакова. Так же обнаружена, обратная корреляция между скоростью абсорбции и концентрацией ФС крови в группах пациентов, применявших для лечения ЖДА препараты сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата. Было подчеркнуто, что незначительное снижение степени абсорбции препаратов железа (III) гидроксид полимальтозата по сравнению с препаратами двухвалентного железа компенсируется меньшим количеством НЯ со стороны ЖКТ. Кроме того, применение препаратов железа (III)

гидроксид полимальтозата не вызывало перенасыщения железом организма пациентов.

В более поздних публикациях P. Jacobs et al. показали, что скорость повышения концентрации Hb у больных с анемией приблизительно одинакова при лечении препаратами Fe^{2+} и Fe^{3+} [114, 115]. При этом, авторы акцентировали внимание на том, что восстановление запасов железа в организме пациента, регистрируемое по повышению уровня ФС, происходит быстрее при использовании препаратов Fe^{2+} , но количество НЯ у пациентов, получавших препараты Fe^{2+} , значительно выше.

R.J. Langstaff et al. сравнивали количество НЯ препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} для лечения взрослых пациентов с ЖДА [153]. В исследование были включены 126 пациентов, которые были разделены на 2 группы: 1 группа, получала сульфат железа (II), 2 группа – препарат железа (III) гидроксид полимальтозата. При использовании препаратов Fe^{3+} отмечалась значительно меньшая частота НЯ, чем при применении препаратов Fe^{2+} . Целевая концентрация Hb была достигнута к 9-й неделе лечения в обеих группах.

L. Saha et al. сравнили эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа у беременных с ЖДА [63]. В исследование были включены 100 беременных в возрасте от 20 до 40 лет со сроком гестации 14-27 недель, концентрацией Hb менее 90 г/л и концентрацией ФС крови менее 12 мкг/л. Авторы так же учитывали стоимость курса лечения препаратами железа. Скорость восстановления гематологических показателей была приблизительно одинаковой в обеих группах, количество НЯ оказалось значительно больше в группе пациентов, получавших препарат Fe^{2+} . Стоимость лечения была сопоставима в обеих группах.

R. Ortiz et al. провели открытое, рандомизированное, контролируемое, многоцентровое исследование, которое включало 80 беременных с ЖДА, разделённых случайным образом на 2 группы: 1-я группа, применяла препарат Fe^{2+} , 2-я – препарат железа (III) гидроксид полимальтозата. Авторы

показали одинаковую эффективность препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} на основе ГПК и статистически значимо меньшее количество НЯ при применении железа (III) гидроксид полимальтозата для лечения ЖДА у беременных [73].

Л.И. Дворецкий в своём обзоре подчёркивал, что сульфат железа (II) сохраняет свои позиции и продолжает оставаться препаратом выбора при лечении ЖДА с точки зрения эффективности, переносимости, доступности, экономичности и востребованности пациентами [7]. Существующие единичные публикации о побочных явлениях со стороны ЖКТ, не достигающих опасного уровня спонтанных сообщений, не могут быть основанием для отказа от применения препарата в клинической практике. Уменьшению частоты развития нежелательных явлений способствует предпочтение лекарственных форм с замедленным высвобождением железа, использование меньших доз препарата, альтернирующий прием препарата железа (через день), контроль сопутствующей лекарственной терапии.

Опыт применения препаратов двух- и трехвалентного железа у детей при лечении ЖДА

Первое исследование по данной теме провели В. Schmidt et al. в 1985 г. [151]. В обеих группах, включающих по 15 пациентов (в 1-й группе применяли препарат Fe^{2+} , во 2-й – препарат Fe^{3+} на основе ГПК) отмечалась нормализация исходно низкой концентрации Нв. Однако у 30% детей, получавших сульфат железа (II), выявлялось темное окрашивание зубов.

Ж. Murahovschi et al. проводили сравнительную оценку безопасности и эффективности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у детей с ДЖ в период реконвалесценции острых респираторных заболеваний [152]. В исследование были включены 49 детей в возрасте от 6 месяцев до 3,5 лет. Оба препарата были одинаково эффективны (концентрации Нв и ФС крови нормализовались приблизительно в одинаковые сроки), но хорошая переносимость препаратов железа наблюдалась у 88% пациентов, получавших препарат Fe^{3+} , и у 66% пациентов, получавших препарат Fe^{2+} .

В исследовании F. Haliotis et al. было показано, что использование препаратов Fe^{2+} оказывает более быстрый и выраженный клинический эффект по сравнению с препаратами Fe^{3+} , а частота НЯ была приблизительно одинакова в исследуемых группах (2 исследуемые группы, рандомизированные случайным образом, по 50 детей в каждой) [89].

L. Jaber et al. сравнили эффективность препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} для профилактики развития ЖДА в детском возрасте. Авторы показали, что оба препарата предотвращают развитие ЖДА [107]. Препараты Fe^{2+} являются более эффективными, но вызывают большее количество НЯ. Восстановление запасов железа произошло у 49 (94,2%) из 52 пациентов, принимавших препарат Fe^{2+} и у 43 (81,1%) из 53 пациентов, принимавших препарат Fe^{3+} , при этом НЯ наблюдались у 47 и 25% детей соответственно.

B. Yasa et al. провели большое рандомизированное исследование, в которое были включены 103 ребенка с ЖДА в возрасте старше 6 месяцев. Как при использовании Fe^{3+} , так и при применении препарата Fe^{2+} через 1 и 4 месяца от начала терапии наблюдались прирост концентрации Нб и ФС крови [161]. При использовании препаратов Fe^{3+} наблюдалось статистически значимое меньшее количество НЯ.

S. Palacios представил клинический обзор, проанализировав многочисленные исследования, и сделал заключение, что соли железа (II) являются препаратами выбора при лечении ЖДА, учитывая их высокую эффективность, приемлемую переносимость и низкую стоимость. Препараты железа (III) гидроксид полимальтозата имеют меньшую биодоступность, а их клиническая эффективность требует дополнительных исследований [133].

Обзор Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении указывает на то, что в целом пероральные препараты железа (III) гидроксид полимальтозата не имеют преимуществ перед традиционным использованием солевых препаратов железа для лечения ЖДА [127].

A. Aydin et al. сравнили эффективность сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата для профилактики ЖДА [62]. В исследовании были включены дети, которые находились исключительно на грудном вскармливании. Пациенты были разделены случайным образом на 2 группы. Возраст всех детей составил 4 месяца. 1 группа (n=56) – пациенты, которые получали сульфат железа (II). Группа 2 (n=56) для профилактики ЖДА получала препарат железа (III) гидроксид полимальтозат. Доза препаратов железа составила 2 мг/кг/сут в течение 5 месяцев проводимой терапии. В возрасте 9 месяцев в обеих группах отмечилось значительное увеличение концентрации Hb, Ht, а также уровня ФС, НТЖ. Однако, было отмечено, что динамика нарастания гематологических показателей в группа 1 была выше, чем в группе 2 (Hb – $11,7 \pm 0,6$ г/дл, Ht – $34,6 \pm 1,7\%$, MCV – $76,2 \pm 2,9$ fl, $55,5 \pm 1,8$ мкг/л, $20,8 \pm 3,9\%$ в группе 1 против $11,3 \pm 0,5$ г/дл, $33,5 \pm 3,5\%$, $74,7 \pm 3,2$ фл, $42,5 \pm 1,8$ мкг/л, $14,1 \pm 7,5\%$, в группе 2 соответственно). Не было обнаружено существенной разницы в отношении побочных эффектов между двумя группами пациентов. Хотя применение препаратов двухвалентного железа привело к нарастанию более высокого уровню Hb и ФС, как двух- так и трёхвалентные препараты железа были эффективны для профилактики ДЖ и ЖДА с сопоставимыми побочными эффектами.

P. Patil et al. провели рандомизированное контролируемое исследование с участием 125 детей в возрасте от 1 до 12 лет, имеющих ЖДА [64]. Участники исследования были случайным образом распределены в 2 группы: пациенты, принимающие аскорбат железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозат. Пациенты обеих групп получали препараты железа в дозе 6 мг/кг в течение 3 месяцев. Контроль проводимой терапии проводился на 3 день, 7 день, в конце 1 и 3 месяца лечения. Пациенты обеих групп имели улучшение гематологических параметров через 3 месяца лечения. Прирост Hb в конце 1 и 3 месяца ферротерапии в группе сульфата железа (II) оказался статистически достоверно выше, чем в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,017$ и $p=0,001$ соответственно). Схожая

тенденция наблюдалась и в увеличении показателей MCV, RDW, Ret. В течение исследуемого периода группа сульфата железа (II) имела незначительные побочные реакции, в то время как группа железа (III) гидроксид полимальтозата не имела никаких побочных реакций. Оба препарата железа, используемых в лечении ЖДА, показали статистически значимое улучшение гематологических показателей в течение 3 месяцев терапии. Однако, темпы улучшения гематологических параметров были лучше у пациентов, которые принимали сульфат железа (II).

И.Р. Мавлянов и др. провели фармакоэкономический анализ применения препаратов железа в педиатрической практике. Полученные в ходе исследования данные показали, что из всего ассортимента противоанемических лекарственных средств (ЛС) врачи-педиатры предпочтение отдают препаратам «Феррум Лек» (69%), «Актиферрин» (54%), «Ферроплекс» (13%). С использованием метода "затраты-эффективность" авторами были определены коэффициенты для каждого лекарственного препарата. При анализе затратной эффективности лечения предпочтение отдается тому методу, который обладает самым низким коэффициентом стоимость/эффективность. В этом случае можно сделать вывод о целесообразности применения сульфата железа (II) как оптимального препарата по стоимости и эффективности [21]. Комплексный анализ выполненных исследований свидетельствует о том, что рациональный выбор наиболее оптимального препарата железа для лечения различных категорий больных ЖДА должен осуществляться с учетом не только его клинико-стоимостных характеристик, но и роли свободно радикальных реакций, которые имеют существенное значение в реализации эффектов железосодержащих препаратов [25].

1.8 Окислительная модификация белков и возможности её применения в медицинской практике

Железо является необходимым для нашей жизни микроэлементом, который присутствует в большинстве органов и тканей организма. В связи с тем, что железо активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях, при определённых условиях оно может оказывать пагубное влияние на человека [34]. Как правило, это происходит при нарушении процессов регуляции обмена железа и его избыточном накоплении в организме человека.

Доказано, что препараты железа, могут вызывать усиленное образование продуктов ОМБ, тем самым увеличивая оксидативный стресс [61, 126, 128].

Белки – это главная мишень для воздействия активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) [61]. Это обусловлено значительной распространённостью в биологическом материале, а также их участие в большом количестве функциональных процессов организма [58, 90].

ОМБ – это процесс ковалентного преобразования белков, вызванный воздействием АФК и/или АФА, а также косвенным взаимодействием с вторичными побочными продуктами окислительного стресса [90, 142].

Важно отметить, что формирование ОМБ происходит не только при нарастании концентрации индуцирующих агентов, но и при нарушении равновесия систем антиоксидантной и прооксидантной защиты.

В настоящее время наиболее изученным является формирование карбонильных производных в результате окисления боковых аминокислотных остатков полипептидной цепи [137]. При этом окисление остатков лизина, аргинина, гистидина, пролина ведёт к образованию альдегидных или кетонных производных, а окисление остатков глутаминовой и аспарагиновой кислот ведёт к обрыву полипептидной цепи с образованием пирувильной группы из N-концевой аминокислоты [61, 137].

Образование СО-группы является характерным признаком карбонильных производных окисленных белков. Карбонильные группы (альдегид- и кето-группы) возникают на боковых цепях белков при повреждении аминокислотных остатков [61, 135]. По данным литературы, альдегидные производные рекомендовано считать ранними маркерами окислительной деструкции белка, а кетонные производные – поздними маркерами, характеризующими степень окислительной деструкции белковой молекулы. Образование в клетке большого количества активных карбонильных соединений ведёт к развитию карбонилового стресса [45, 132].

Огромное внимание уделяется ОМБ активными формами кислорода в присутствии металлов переменной валентности (медь, железо). Данный процесс описывается как металл-катализируемое окисление белков [13, 59, 144]. Металл-катализируемое окисление – это сайт-специфический процесс, происходящий в области металлсвязывающей поверхности белка, где и осуществляется модификация аминокислотных остатков [13]. Таким образом, окисление белков по металл-зависимому механизму возможно в случае простых белков при наличии металлсвязывающей поверхности [13], а в случае сложных белков, имеющих в качестве простетической группы металл переменной валентности, при условии доступности данного участка для пероксида водорода. Генерация $\text{OH}\cdot$ за счет металл-катализируемой реакции происходит на ограниченном участке, вызывая окислительную модификацию близлежащих аминокислотных остатков [32].

Одним из механизмов металл-катализируемого окисления является взаимодействие остатка лизина с ионом Fe^{2+} , при котором образуется Fe^{2+} -белковый координационный комплекс. Ион металла, связанный с металлсвязывающей поверхностью белка, вступает в реакцию с пероксидом водорода, что ведёт к образованию реакционноспособных соединений, приводящих к разрушению металлсвязывающей поверхности белка и диссоциированию Fe^{2+} -белкового комплекса [13, 144]. Результат – образование карбонильного производного.

ОМБ может быть, как обратимым процессом, так и необратимым. Необратимое окисление белков приводит к потере их биологических свойств, а в дальнейшем агрегации или полному разрушению.

ОМБ приводит к изменению структуры аминокислотных остатков и функций белков в целом. В процессе окислительной модификации белки способны менять молекулярную массу, и подвергаться процессам агрегации или фрагментации белковых молекул. Преобладание тех или иных процессов зависит от наличия определенных свободных радикалов: OH^\cdot способствует агрегации белков, а совместное действие OH^\cdot и $\text{O}_2^{\cdot-}$ (O_2) – формированию фрагментов нерадикальной природы [13].

Агрегация белковых молекул происходит за счет белок-белковых взаимодействий или образования ковалентных связей, то есть любой аминокислотный радикал одной полипептидной цепи способен взаимодействовать гидрофобными остатками на поверхности молекулы с аминокислотными радикалами другой полипептидной цепи, образуя сшивки (белковые конгломераты). Однако, образование битирозиновых сшивок между отдельными молекулами белков является одной из основных причин агрегации белка [13, 76]. Кроме этого, взаимодействие серосодержащих аминокислотных остатков приводит к формированию S-S-сшивок (дисульфидные мостики), а также агрегация наблюдается при конъюгации белков с продуктами окисления [13, 122]. Образование белок-белковых сшивок сопровождается изменением физико-химических свойств белков: снижение растворимости белка, его денатурация, увеличение гидрофобности, изменение значения изоэлектрической точки. Накопление белковых агрегатов наблюдается при старении и патологических состояниях организма, а также в условиях пониженной активности протеаз [59, 56, 18].

Фрагментация окислительно поврежденных белков может происходить на участках, содержащих остатки триптофана и сопровождается образованием низкомолекулярных фрагментов [134].

Накопление белковых агрегатов и фрагментов может нарушать метаболические процессы клетки, срывая витальные биохимические механизмы, что приведет в конечном итоге к апоптозу или некрозу клетки [137, 24]. ОМБ сопровождается изменениями их нативной природы, а именно вторичной и третичной структуры, что может воздействовать непосредственно на функциональную деятельность белка [56, 65, 141]. Однако, не каждая окислительная модификация аминокислотных остатков является пагубной для функционирования белка, что связано с включением новых производных в дальнейшие метаболические пути организма. Окислительные процессы регулярно происходят в клетке, так как живой организм существует в аэробных условиях [13].

В целом, окисление протеинов является неотъемлемой составляющей обмена белков в организме. «Судьба» окисленных белков может иметь три варианта развития:

1. Более глубокое повреждение частично окисленного белка, что может способствовать его агрегации или фрагментации и, как следствие, накоплению модифицированных протеинов в клетке [13]. Как правило, белковые агрегаты и фрагменты высокоустойчивы к протеолизу и имеют токсические свойства, что может приводить к апоптозу или некрозу клетки [33].

2. Репарация с образованием исходной формы белка. Данный путь характерен для окисленных форм цистеина и метионина [122].

3. Разрушение модифицированных белков протеасомами или протеазами с образованием пептидов, которые могут пойти на синтез новых необходимых клетке протеинов [24, 83].

Методы диагностики окислительной модификации белков

В настоящее время наиболее распространенным методом выявления окислительной модификации белков является регистрация их карбонильных производных.

Карбонильные производные белков формируются за счет окисления нескольких аминокислотных остатков, а также взаимодействия с продуктами перекисного окисления липидов и редуцирующими сахарами, вследствие чего количественно больше и легче обнаруживаются, чем любые другие модификации в результате повреждения свободными радикалами. Карбонильные производные белков являются необратимыми продуктами окислительного стресса, кроме этого, биологические образцы обладают высокой химической устойчивостью (3 месяца при -800°C) и клинической доступностью, что позволяет считать их удобным объектом для лабораторных исследований.

Регистрация карбонильных производных как способ выявления окислительной модификации белков имеет ряд преимуществ:

- точно указывает степень окислительного повреждения;
- является ранним индикатором патологического повреждения;
- позволяет оценить фармакологический ответ на терапевтическое вмешательство;
- оценивает эффективность антиоксидантных систем [138].

Существует несколько методологических подходов к определению карбонильных продуктов окислительной модификации белков, но самым распространённым является спектрофотометрический метод, основанный на регистрации 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-DNP) [68]:



На сегодняшний день спектрофотометрический метод является классическим подходом к количественной оценке содержания карбонильных групп белка.

В реакции участвуют не только карбонильные производные, но и шиффовы основания [13]:



Спектрофотометрический анализ в количественной оценке уровня окислительного повреждения белков.

В настоящее время спектрофотометрический анализ является наиболее удобным способом регистрации общего количества карбонильных производных в смеси белков биологического материала несмотря на то, что метод не позволяет идентифицировать поврежденные белки [157]. Основоположником методологии считается R.L. Levine, описавший в своих работах анализ данных, полученных на длине волны 370 нм, основываясь на том, что на данной длине волны происходит максимальное светопоглощение. Однако существует мнение, что оптимальным диапазоном светопоглощения для определения содержания карбонильных производных белков является $\lambda=360-390$ нм и $\lambda=355-390$ нм [69, 155]. В связи с этим необходимо выделить работы, в которых ОМБ определяют спектрофотометрическим методом, используя только одну длину волны 366 нм или 370 нм [49, 69]. Кроме этого, для оценки окислительной модификации белков оптическую плотность образовавшихся динитрофенилгидразонов регистрируют на спектрофотометре при длинах волн 270 и 363 нм или 274 и 363 нм [15, 31].

В более поздних работах, в том числе отечественных авторов, появляется количественный анализ на четырех длинах волн, каждая из которых позволяет косвенно оценить природу образовавшихся окислительно-модифицированных белков. Выделены следующие спектры поглощения для алифатических альдегид–динитрофенилгидразонов нейтрального характера спектр поглощения зарегистрирован в диапазоне 260-558 нм, основного характера – в диапазоне 258-264 и 428-520 нм, для кетон-динитрофенилгидразонов нейтрального характера спектр поглощения в диапазоне 363-370 нм, основного характера – 430-434 нм и 524-535 нм [83]. Так Дубинина Е.Е. и др. на основании работ Jones L.A. et al. предлагают регистрировать альдегид- и кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального характера на длине волны 356 и 370 нм соответственно, а альдегид- и кетон-

динитрофенилгидразоны основного характера на длине волны 430 и 530 нм, предложенный способ анализа активно используется [3, 74, 91].

Спектрофотометрический метод регистрации 2,4-динитрофенилгидразонов, образующихся в реакции карбонильных производных белков с 2,4-динитрофенилгидразином, может быть реализован в 2-х вариантах:

1. Оценка спонтанной окислительной модификации белков: реакция с 2,4-динитрофенилгидразином осуществляется с нативной пробой биологического материала [119]. Результаты характеризуют количество изначально присутствующих в пробе (фактически, сформировавшихся *in vivo*) карбонильных производных белков.

2. Оценка металл-катализируемой (металл-зависимой, индуцированной) окислительной модификации белков: реакция с 2,4-динитрофенилгидразином осуществляется после *invitro*-индукции окисления белков исследуемого материала компонентами реакционной смеси, содержащей приготовленные *extempore* растворы $FeSO^4$, перекиси водорода и ЭДТА [31]. При этом взаимодействие двухвалентного железа с перекисью водорода способствует последующему образованию радикала OH^\cdot по реакции Фентона:



Введение в инкубационную среду ЭДТА обеспечивает сохранение в растворе окисленной формы железа. Результаты измерений демонстрируют сумму как изначально присутствовавших в пробе, так и дополнительно образовавшихся *invitro* под действием реактива Фентона карбонильных производных. Оценка спонтанной и металл-зависимой окислительной модификации белков на различных длинах волн поглощения может осуществляться и трактоваться отдельно, однако наибольшую информацию предоставляет параллельное осуществление указанных вариантов с последующим подсчетом отношения результатов измерения продуктов

спонтанного окисления к индуцированному по реакции Фентона, принимая результаты измерения индуцированного за 100%, что характеризует резервно-адаптационный потенциал (РАП) [13, 15, 22, 29, 32, 44]. Результат подсчета отношения выражаются в виде столбчатой диаграммы (рис. 1), трактовка осуществляется следующим образом: чем меньше доля спонтанного окисления в индуцированном, тем выше РАП и наоборот.

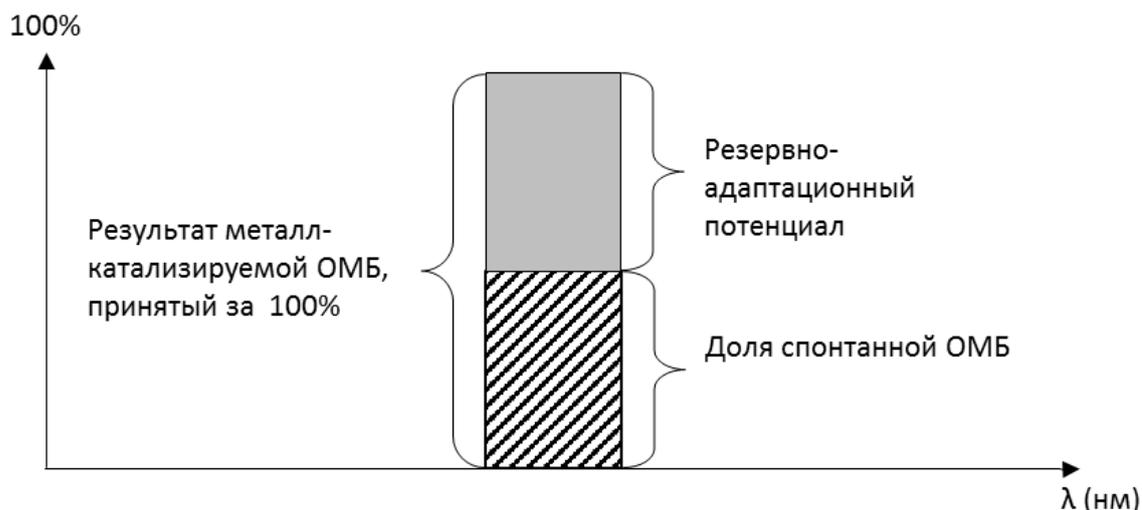


Рисунок 1 – Пример выражения результатов оценки РАП

В качестве материала для исследования уровня карбонильных производных могут выступать:

- сыворотка крови;
- плазма крови;
- спинномозговая жидкость;
- белковые экстракты из тканей;
- гомогенаты тканей.

При работе с гомогенатами тканей следует помнить о способности присутствующих в материале нуклеиновых кислот ошибочно повышать результаты измерения карбонильных производных белков. Во избежание указанной ошибки необходимо осуществлять предварительное осаждение нуклеиновых кислот 10% раствором стрептомицина сульфата [13].

Таким образом, комплекс ОМБ представляет собой совокупность продуктов окисления белковой природы, разнородных по структуре,

источникам и срокам формирования, а также патологическому воздействию соединений, образованных при накоплении окисленных белков. В результате оценки окислительной модификации белков на отдельных длинах волн накапливается большой фактический материал, демонстрирующий изменение карбонильных производных. Однако полученный материал перегружен числовыми значениями, что затрудняет оценку и анализ полученного материала. Из всего выше перечисленного следует, что для корректной интерпретации результатов оценки ОМБ требуется разработка метода, позволяющего комплексно оценить и проанализировать получаемые значения.

Метод комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков может быть использован для оценки токсичности пероральных препаратов железа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии Рязанского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (ректор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – доктор медицинских наук, профессор Р. Е. Калинин; директор НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – доктор медицинских наук, профессор В. Г. Демихов).

С целью изучения распространенности дефицита железа у детей на территории Рязани и Рязанской области проведен ретроспективный анализ данных лабораторного обследования 260 детей и подростков в возрасте от 1 года до 15 лет. Всего были проанализированы результаты исследования гемограммы и ферритина сыворотки 141 (54,2%) девочки и 119 (45,8%) мальчиков. Из них жителями Рязани были 122 (46,9%), проживали в районах Рязанской области 138 (53,1%) (табл. 1, прил. 1).

Таблица 1 – Инициальные характеристики детей, включенных в ретроспективное эпидемиологическое исследование

Показатель	Значение	
	абс.	%
Пол:		
мужской	114	43,8
женский	146	56,2
Место жительства		
Рязань	122	46,9
Рязанская область	138	53,1
Всего	260	
Возраст, лет:		
разброс	1-15	
медиана	6	
средний ($M \pm SD$)	$8,2 \pm 1,4$	

Для оценки эффективности и безопасности пероральных препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} при лечении детей с ЖДА было проведено рандомизированное, проспективное исследование, в которое был включено 62 ребёнка в возрасте от 6 месяцев до 17 лет с подтверждённым диагнозом ЖДА.

Пациенты 1-я группы (n=31) - дети и подростки, получавшие в качестве стартовой ферротерапии железа (III) гидроксид полимальтозат (Мальтофер, «Вифор (Интернэшнл) Инк.», Швейцария); 2-я группа (n=31) - дети и подростки, получавшие в качестве стартовой ферротерапии сульфат железа (II) (Активферрин, «Меркле ГмбХ», Германия).

Лекарственная форма препарата железа назначалась в зависимости от возраста и удобства применения (капли для приёма внутрь, сироп, капсулы, таблетки).

Суточная доза препарата сульфата железа (II) разделялась на 2 приёма. Железа (III) гидроксид полимальтозат пациенты принимали 2 раза в день во время или сразу же после приёма пищи. Длительность исследования составила 3 месяца от начала приёма препарата железа. Дозы препаратов рассчитывались в соответствии с современными федеральными клиническими рекомендациями (табл. 2) [39].

Таблица 2 – Рекомендуемые дозы пероральных препаратов железа для лечения ЖДА у детей

Возраст ребёнка	Суточная доза элементарного железа
Солевые препараты железа	
Дети в возрасте до 3 лет	3 мг/кг
Дети старше 3 лет	45-60 мг
Подростки	до 120 мг
Железа (III) гидроксид полимальтозат	
Любой возраст	5 мг/кг, но не более 300 мг/сутки

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст от 6 мес. до 17 лет включительно;
- 2) диагноз ЖДА, подтвержденный исследованием гемограммы, биохимических показателей обмена железа и ФС;
- 3) отсутствие признаков острого заболевания (по данным объективного обследования, отсутствия лейкоцитоза/лейкопении и сдвигов в лейкоцитарной формуле)
- 4) отсутствие сопутствующих хронических воспалительных и/или инфекционных заболеваний;
- 5) форма информированного согласия, подписанная родителем или законным представителем ребёнка до проведения каких-либо процедур;
- 6) пациенты, не получавшие лечения до исследования по данному случаю заболевания (для второй части исследования).

В исследование не были включены (или были исключены) пациенты, которые соответствовали хотя бы одному из перечисленных критериев:

- 1) наличие сопутствующих острых инфекционных заболеваний;
- 2) хронический гастродуоденит, язвенная болезнь и другие воспалительные заболевания ЖКТ;
- 3) известная гиперчувствительность к препаратам железа, применяемым в данном исследовании;
- 4) талассемия
- 5) отказ от дальнейшего исследования родителей или законных представителей пациента на ранней стадии;

В качестве лабораторных критериев исключения использовали положительные результаты тестов:

- 1) антитела к тканевой трансглутаминазе;
- 2) антитела к *H. pylori* (M+G);
- 3) антитела к лямблиям (M+G).

Сравниваемые группы исследования были стратифицированы по концентрации Hb до начала проводимой терапии, возрасту и полу (табл. 3).

Таблица 3 – Инициальные характеристики пациентов с ЖДА, завершивших исследование

Показатель	Группы пациентов			
	1 группа* (железа (III) гидроксид полимальтозат), <i>n</i> = 31		2 группа* (сульфат железа (II)), <i>n</i> = 31	
	абс.	%	абс.	%
Степень тяжести ЖДА:				
I	13	41,9	14	45,1
II	16	51,6	15	48,4
III	2	6,5	2	6,5
Пол:				
мужской	14	45,1	13	41,9
женский	17	54,9	18	58,1
Возраст:				
разброс	7–84 мес	156–204 мес	7–84 мес	156–204 мес
медиана	19,2	180,0	12,9	180,0
(<i>M</i> ± <i>SD</i>)	23,9±18,3	180,0±16,2	21,7±16,4	173,8±14,2

Примечание: * $p^{1,2} > 0,05$

Статистически достоверных различий по вышеперечисленным показателям в исследуемых группах выявлено не было.

Результаты 12 пациентов не вошли в исследование по различным причинам. Из 6 детей группы сульфата железа (II) – 1 ребёнок исключён из-за выявленной в ходе работы сопутствующей патологии (выявлена *H. pylori* – инфекция, ребёнок был направлен для дообследования и дальнейшего лечения к гастроэнтерологу), 2 пациента – не явились на повторные осмотры (исключение на ранней стадии исследования, информация о пациентах, а также рекомендации о дальнейшем ведении переданы участковому педиатру по месту жительства), у 3 пациентов было выявлено сочетание ЖДА и малой формы β -талассемии. Из 6 детей группы железа (III) гидроксид полимальтозата – 3 пациента не явились на повторные осмотры (исключение на ранней стадии исследования, информация о пациентах, а также рекомендации о дальнейшем ведении передана участковому педиатру по месту жительства), 2 ребёнка – из-за выявленной в ходе работы

сопутствующей патологии (выявлена *H. pylori* – инфекция, ребёнок был направлен для дообследования и дальнейшего лечения к гастроэнтерологу), у 1 пациента было выявлено сочетание ЖДА и малой формы β -талассемии.

Наблюдение и лечение пациентов проводилось амбулаторно и в условиях дневного стационара научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Для подсчета гемограммы использовали автоматический гематологический анализатор (Sysmex 2000i, Япония).

Помимо анализа гемограммы у пациентов, включённых в исследование, проводили забор крови из локтевой вены натощак для определения показателей обмена железа и в отдельную пробирку для исследования процессов ОМБ.

Образцы сыворотки для исследования процессов ОМБ замораживались и хранились в морозильной камере при температуре -20°C .

Биохимические показатели (СЖ) определяли на автоматическом биохимическом анализаторе (ACCENT 300, Польша); ФС – на автоматическом микропланшетном фотометре (StatFAX 3200, США).

Диагноз ЖДА был установлен на основании критериев, установленных действующими клиническими рекомендациями [39]:

- снижение концентрации Hb (табл. 4);
- снижение MCV менее 80 фл.,
- концентрация СЖ менее 12,5 мкмоль/л;
- снижение ФС менее 30 мкг/л;

Таблица 4 – Критерии анемии у детей разных возрастных групп

Возраст	Hb (г/л)
6 мес. — 5 лет	<110
6 – 11 лет	<115
Старше 12 лет	<120 у девочек <130 у мальчиков

Для оценки сравнительной клинической и лабораторной эффективности лечения препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) в ходе выполненной работы было проведено рандомизированное проспективное клиническое исследование. Проведён физикальный осмотр детей, сбор анамнеза, проанализирована имеющаяся медицинская документация (формы 112/у, 026/у). Учитывались все имеющиеся у пациентов симптомы анемии и сидеропении. Данные обследования детей вносили в разработанную нами статистическую карту (прил. 2).

В зависимости от степени тяжести анемии, пациентов распределяли на 3 группы (лёгкая степень – концентрация Hb 90–110 г/л, средняя степень – концентрация Hb 70–89 г/л, тяжёлая степень – концентрация Hb менее 70 г/л. После стратификации детей на группы в зависимости от степени тяжести анемии пациенты каждой группы были дополнительно разделены на 2 группы с использованием таблицы случайных чисел (рис. 2).

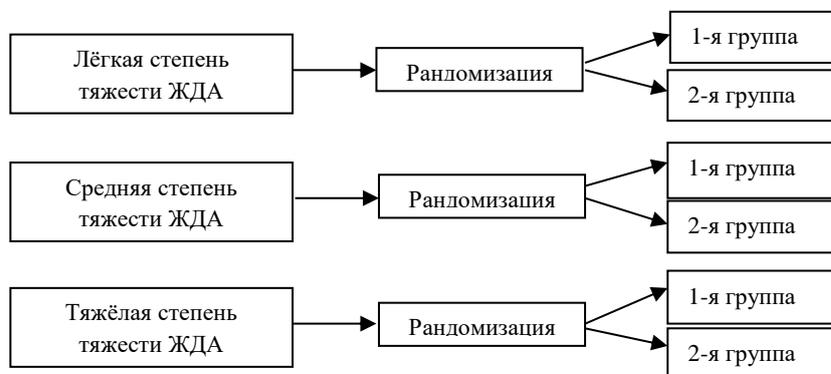


Рисунок 2 – Дизайн рандомизированного исследования сравнительной эффективности и безопасности препаратов железа (III) гидроксид полимальтозата (1-я группа) и сульфата железа (II) (2-я группа) у детей с ЖДА

Эффективность проводимой терапии оценивалась на основании критериев ВОЗ, указанных в федеральных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЖДА у детей и подростков:

- ретикулоцитарная реакция: на 7–10-й день от начала лечения препаратами железа количество ретикулоцитов повышается по сравнению с их количеством до начала лечения;
- повышение концентрации Нб к концу 4 недели лечения препаратами железа на 10 г/л по отношению к исходным значениям до лечения;
- преодоление тканевой сидеропении и восполнение железа в депо через 3 месяца от начала лечения, что контролируется по нормализации концентрации ФС (более 30 мкг/л).

Токсичность препаратов железа оценивали на основании частоты НЯ на фоне проводимой терапии, а также с учётом данных об изменении продуктов ОМБ на фоне приёма препаратов железа.

Количество НЯ оценивали на основании учёта непреднамеренного появления неблагоприятных объективных или субъективных симптомов, появления аномальных значений лабораторных анализов, появления сопутствующих заболеваний или утяжеления их течения.

Уровень карбонильных производных белков в биологическом материале определяли с использованием способа комплексной оценки содержания продуктов ОМБ в тканях и биологических жидкостях по авторской методике к.м.н. М.А. Фоминой с соавторами.

2.1 Определение содержания продуктов окислительной модификации белков

Для оценки ОМБ использовали определение уровня карбонильных производных по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой [12, 68].

Метод оценки окислительной модификации белков основан на реакции взаимодействия карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, которые регистрировались спектрофотометрически (рис. 3).

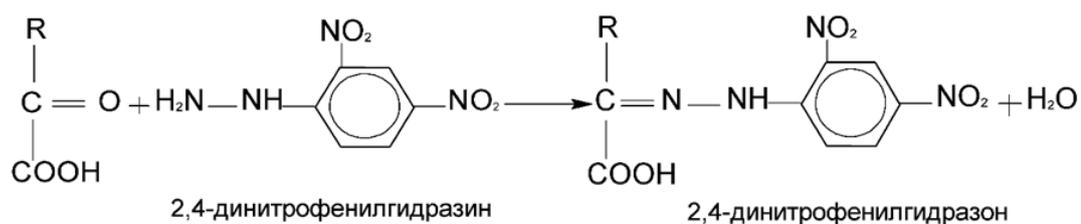


Рисунок 3 – Реакция с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов

Ход определения

При определении уровня карбонильных белков, образовавшихся при спонтанной окислительной модификации (спонтанная ОМБ), использовали 0,1 мл надосадочной жидкости, в которой осаждали белки 1 мл 20% трихлоруксусной кислоты, как в опыте, так и в контроле. Далее в опытную пробу вносили 1 мл 0,01 М 2,4-ДНФГ, растворенного в 2 М НСl, а в контрольную пробу - 1 мл 2 М НСl.

Пробы инкубировали при комнатной температуре 1 ч, затем центрифугировали в течение 15 мин при 1000 об/мин. Полученные осадки промывали 3 раза смесью этанол (96%) – этилацетат (1:1) для экстракции липидов и 2,4-ДНФГ, не прореагировавшего с карбонильными группами окисленных белков. Полученные осадки высушивали для удаления оставшегося раствора этанол-этилацетат, а затем растворяли в 8 М растворе мочевины в объеме 3 мл, для лучшего растворения к осадкам добавляли 1 каплю 2 М НСl.

Внесение в инкубационную среду ЭДТА обеспечивает сохранение в растворе окисленной формы железа.

Карбонильные производные окисленных белков регистрировали на спектрофотометре (СФ-2000, Санкт-Петербург) в ультрафиолетовой части спектра на длинах волн 230, 254, 270, 280, 356 нм (альдегид-динитрофенилгидразоны нейтрального характера), 363 нм и 370 нм (кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального характера), а в области видимого света - 428 и 430 нм (альдегид-динитрофенилгидразоны основного характера) и 434, 524, 530, 535 нм (кетон-динитрофенилгидразоны основного характера)

(рис. 4). Перечисленные длины волн выбраны в соответствии с диапазонами, которые регистрируются динитрофенилгидразоны [91].

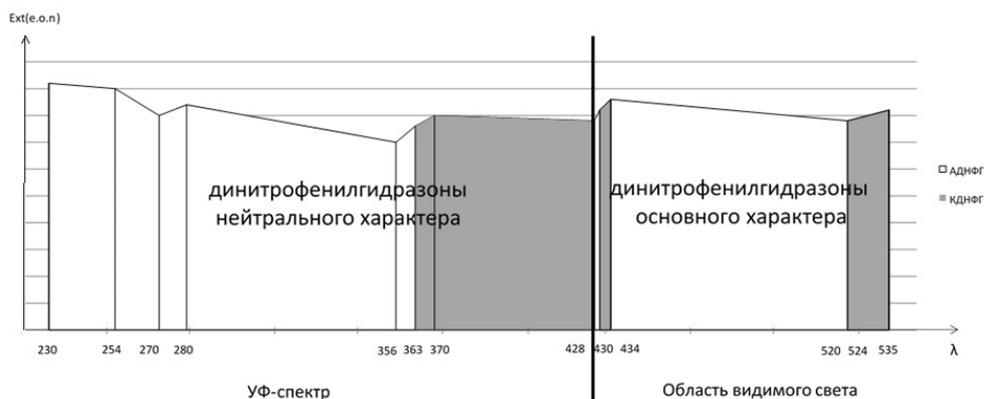


Рисунок 4 – Характеристика регистрации динитрофенилгидразонов в световом спектре

По полученным значениям экстинкций строили график поглощения продуктов окислительной модификации белков и подсчитывали площадь под кривой. Учитывая, что «шаг» между длинами волн является величиной непостоянной, вычислить площадь плоской фигуры с помощью определенного интеграла не представлялось возможным. Поэтому возникла необходимость разбить площадь под кривой на отдельные фигуры, которые представляли собой прямоугольные трапеции, высота которых была равна разнице между длинами волн ($h = \lambda_2 - \lambda_1$), а основания равны значениям экстинкции на определенной длине волны, например, $Ext\lambda_1$ и $Ext\lambda_2$, выраженные в единицах оптической плотности (е.о.п.). Таким образом, площадь под кривой спектра поглощения окислительной модификации белков складывалась из 4 площадей под кривой АДНФГ и КДНФГ и определялась формулой (Патент № 2524667 Российская Федерация, МПК G01N33/52 (2006.01). Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях : № 2013102618/15 : заявл. 21.01.2013 : опубл. 27.07.2014 / Фомина М. А., Абаленихина Ю. В., Фомина Н. В., Терентьев А. А. ; заявитель Ряз. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. – 9 с. – Бюл. № 21.) [35].

Далее полученное значение выражали в условных единицах/грамм белка.

Предлагаемая формула позволяет вычислить суммарное содержание карбонильных производных белков. При этом важно отметить, что в формуле выделены составляющие, эквивалентные участкам спектра, используемым для характеристики этапов окислительного стресса, природы образовавшихся карбониллов, а также функционального состояния клетки при накоплении окисленных белков. Формула позволяет вычислить общее количество образовавшихся карбониллов (конечный результат вычислений), а также отдельно сумму альдегидов и кетонов – первичные и вторичные маркеры, что характеризует этапы окислительного стресса.

Для оценки доли первичных маркеров подсчитывалась сумма АДНФГ, для оценки вторичных - сумма КДНФГ. Полученные результаты соотносились к общему содержанию карбонильных производных белков (S общ).

Критерии, содержащиеся в предлагаемом способе, дают возможность адекватно осуществить комплексную оценку содержания продуктов ОМБ по следующим направлениям:

1. Вычислить математическим путем общее количество карбонильных производных белков используя спектр окислительной модификации протеинов. При этом в спектре выделяются участки, которые характеризуют:
 - а) количество АДНФГ и КДНФГ, регистрируемых как в области УФ-света, так и в области видимого света спектра;
 - б) источники образовавшихся карбонильного - количество производных нейтрального характера характеризует степень повреждения аминокислотных остатков нейтрального характера и аналогичным образом основного;

2. Подсчитать долю суммарного количества АДНФГ и/или КДНФГ относительно общего содержания карбонильных производных белков с целью анализа:

- а) этапов окислительного стресса: сумма АДНФГ - первичные маркеры и сумма КДНФГ - вторичные маркеры;
- б) функционального состояние клетки при накоплении окисленных белков - накопление альдегидов провоцирует процесс фрагментации, а кетонов - агрегацию белков;

3. Произвести оценку резервно-адаптационного потенциала, используя значения площадей под кривой спонтанной и индуцируемой по реакции Фентона окислительной модификации белков.

Таким образом, предложенный способ позволяет не только оценить общее значение ОМБ, определить количество АДНФГ и КДНФГ основного и нейтрального характера, но и сопоставить первичные и вторичные маркеры ОМБ, и в результате этого выявить путь нарушения нативной конформации белков.

2.2 Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных данных проведена согласно руководству по медицинской статистике с применением современных методик математического анализа, а именно, с использованием программного обеспечения «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0».

Проверку нормальности распределения данных произвели с использованием критерия Шапиро-Уилка (W-критерий). Параметрические данные описывали с помощью среднего квадратичного отклонения, непараметрические - при помощи медианы и межквартильного (25% и 75%) распределения. Достоверность различий вариационных рядов с распределением отличным от нормального определялось с помощью критерия Фишера, для нормального распределения – с помощью критерия Стьюдента. Для оценки качественных переменных использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Распространённость ЛДЖ и ЖДА среди детей города Рязани и Рязанской области

При ретроспективном анализе данных лабораторного обследования 122 детей, проживающих в городе Рязани в период 2013-15 гг. было выявлено 32 (26,2%) ребёнка с ЖДС: из них 9 (7,4%) – дети с ЖДА и 23 (18,8%) – дети с ЛДЖ (рис.5).

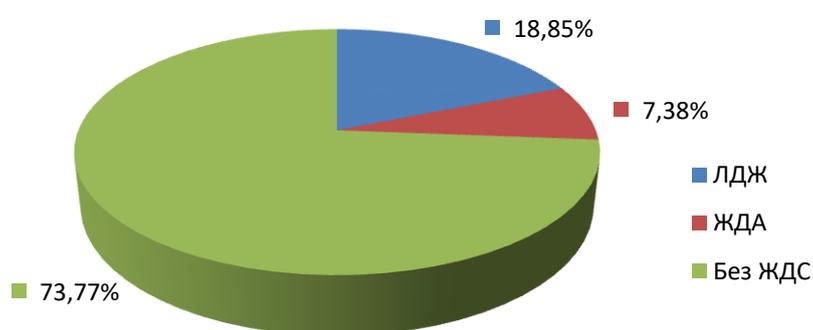


Рисунок 5 – Распространённость ЛДЖ и ЖДА у детей города Рязани, n=122

У мальчиков города Рязани ЛДЖ был выявлен в 13% случаев (n=7). Диагноз ЖДА подтверждён у 4 мальчиков, что составило 7% (рис. 6). В структуре ЖДС среди мальчиков преобладали дети в возрастной группе до 5 лет.

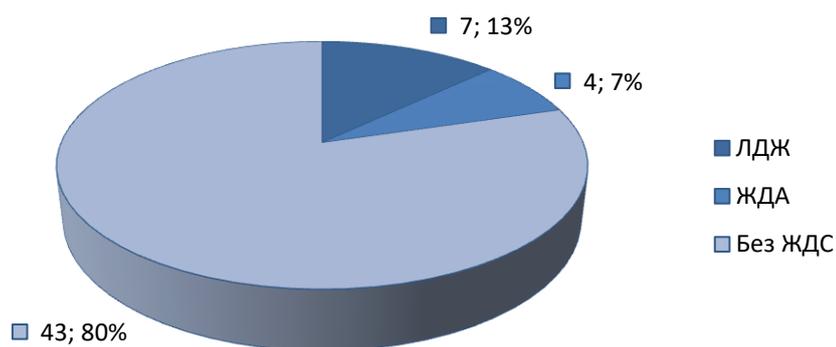


Рисунок 6 – Распространённость ЛДЖ и ЖДА у мальчиков, проживающих в г. Рязани

У девочек, проживающих в городе Рязани, ЛДЖ был выявлен в 24% случаев (n=16). Диагноз ЖДА подтверждён у 5 девочек, что составило 7% (рис. 7). В группе детей с ЛДЖ преобладали девочки в возрасте с 12 до 15 лет. Детей с ЖДА больше выявлено в возрастной группе до 5 лет.

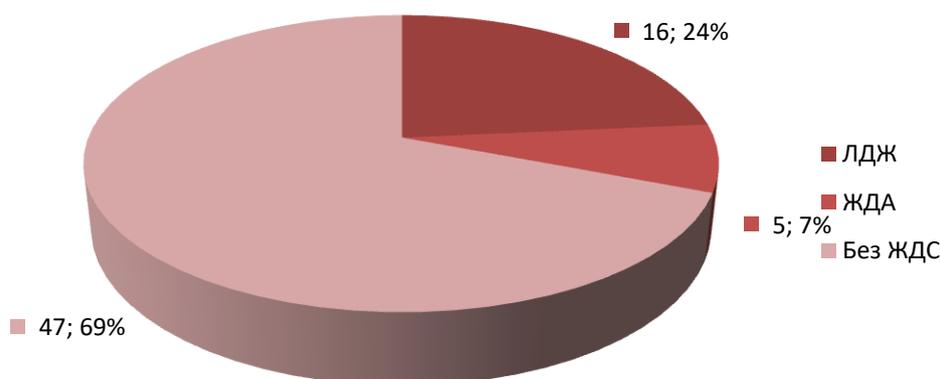


Рисунок 7 – Распространённость ЛДЖ и ЖДА у девочек, проживающих в г. Рязани

При анализе данных лабораторного обследования 138 детей, проживавших в Рязанской области ЖДС были выявлены у 48 (34,78%): из них у 15 (10,8%) – ЖДА и у 33 (23,9%) – ЛДЖ. Статистически значимой разницы между ЖДС у детей города Рязани и Рязанской области выявлено не было (p=0,41)

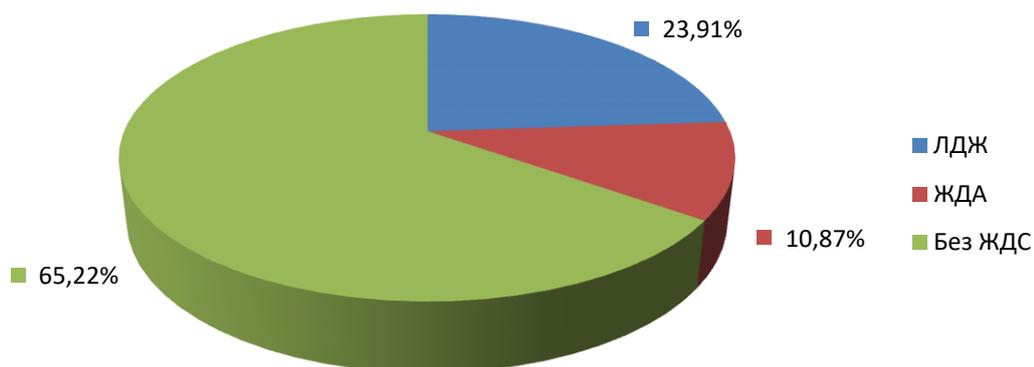


Рисунок 8 – Распространённость ЛДЖ и ЖДА у детей Рязанской области,
n=138

У мальчиков, проживающих в Рязанской области ЛДЖ был выявлен в 18% случаев (n=11). Диагноз ЖДА подтверждён у 6 мальчиков, что составило 10% (рис. 9). В структуре ЖДС среди мальчиков преобладали дети в возрастной группе до 5 лет. Статистически достоверных различий между ЖДС у мальчиков города Рязани и Рязанской области выявлено не было (p=0,63).

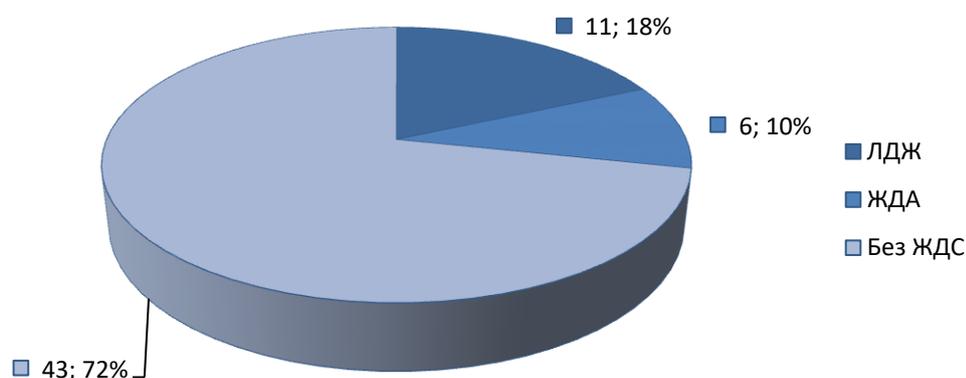


Рисунок 9 – Распространённость ЛДЖ и ЖДА у мальчиков Рязанской области

У девочек, проживающих в Рязанской области, ЛДЖ был выявлен в 28% случаев (n=22). Диагноз ЖДА подтверждён у 9 девочек, что составило 12% (рис. 10). В группе детей с ЛДЖ преобладали девочки в возрасте с 12 до 15 лет. ЖДА преобладала в возрастной группе до 5 лет. Статистически

достоверных различий между ЖДС у девочек города Рязани и Рязанской области выявлено не было ($p=0,51$).

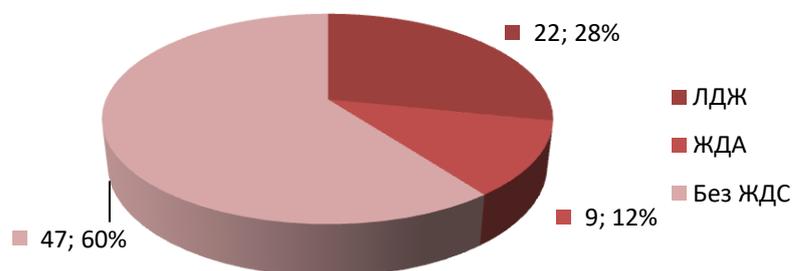


Рисунок 10. Распространённость ЛДЖ и ЖДА у девочек Рязанской области

Таблица 5 – Данные распространённости ЛДЖ и ЖДА среди детей Рязани и Рязанской области

Обследовано	ЛДЖ	ЖДА
Рязанская область		
Мальчики (n=60)	11 (18,3%)	6 (10%)
Девочки (n=78)	22 (28,2%)	9 (11,5%)
Всего (n=138)	33 (23,9%)	15 (10,8%)
Рязань		
Мальчики (n=54)	7 (12,4%)	4 (7,4%)
Девочки (n=68)	16 (23,5%)	5 (7,4%)
Всего (n=122)	23 (18,8%)	9 (7,4%)
Всего		
Мальчики (n=114)	18 (15,8%)	10 (8,8%)
Девочки (n=146)	38 (26,0%)	14 (9,6%)
Итого (n=260)	56 (21,5%)	24 (9,2%)

Анализ полученных данных (табл. 5) указывает на высокую частоту ДЖ у детей и подростков до 15 лет в г. Рязани и Рязанской области, что диктует необходимость проведения активного скрининга на ДЖ в регионе. Актуальна просветительная работа среди населения о организационно-методическая работа среди врачей-педиатров первичного звена по вопросам рационального питания, профилактики и лечению ЖДС.

3.2 Оценка анамнестических данных

Для выявления возможных факторов риска развития ЖДС у детей помимо данных объективного и дополнительного обследования проводился тщательный анализ амбулаторных карт с информацией о раннем развитии детей, а также был собран акушерско-гинекологический анамнез. В группах исследования проведён анализ данных длительности грудного вскармливания, веса и длины тела при рождении, сроков введения прикормов, заболеваемости на первом году жизни, приема пероральных препаратов железа в профилактических целях (табл. 6, 7, 8).

Анализ полученных данных раннего анамнеза детей, проходивших наблюдение и лечение в рамках исследования, показал, что значительному риску развития ДЖ подвержены дети, рождённые с низкой массой тела и недоношенные дети (у 88,24% детей, рожденных с массой тела менее 2500 гр., была выявлена ЖДА, что составило 62,5% от общего числа выявленных ЖДА среди детей и подростков города Рязани и Рязанской области) Немаловажным фактором развития ЛДЖ и ЖДА также является уменьшение сроков естественного вскармливания или отмена естественного вскармливания с первых дней жизни. Среди детей, страдающих ЖДС так же статистически значимо чаще отмечалось развитие простудных заболеваний (включение в диспансерную группу наблюдение «ЧБД») (59,4% детей с ДЖ против 4% детей без ДЖ, $p < 0,05$ для г. Рязани; 29,1% детей с ДЖ против 3,2% детей без ДЖ, проживающих в Рязанской области, $p < 0,05$). Более позднее введение прикормов наблюдалось у 22,2% детей с ЖДА и у 2,7% детей, не имеющих ЖДА по г. Рязань ($p = 0,17$).

У детей Рязанской области тенденция сохранялась: 20% детей с ЖДА имели в анамнезе более позднее (несоблюдение рекомендаций ВОЗ) начало введения прикормов в сравнении с 7,2% детей, не страдающих ЖДА ($p = 0,30$). Одним из основных факторов, способствующих развитию ЖДС у детей раннего возраста по данным эпидемиологического исследования, является введение в рацион ребёнка большого количества цельного

коровьего и/или козьего молока. Употребление цельного коровьего и/или козьего молока в количестве более 500 мл в сутки у 22,2% детей города Рязани. У детей, не имеющих ЖДА, этот показатель равен 0%. По Рязанской области данный показатель составил 30% у детей с ЖДА и 4% у детей без ЖДА соответственно.

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал (табл. 9, 10, 11), что у матерей детей с ЖДС чаще отмечались угрозы прерывания беременности, нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Родоразрешение путём КС – один из важнейших факторов увеличения кровопотери роженицы и, соответственно, усиления гипоксии плода (28,7% матерей из тех, у детей которых впоследствии был поставлен диагноз ЖДА).

Таблица 6 – Анамнестические данные детей с ДЖ, включённых в эпидемиологическое исследование (г. Рязань)

Показатель	Анамнестические сведения о детях					
	ЖДА	ЛДЖ	Дети без ДЖ	p1-2	p1-3	p2-3
Масса при рождении, г	2852 ± 512,95	2824,79 ± 739,3	3123,3 ± 625,1	>0,05	>0,05	>0,05
Длина тела, см	50,89 ± 2,67	50,26 ± 3,79	51,1 ± 3,22	>0,05	>0,05	>0,05
Грудное вскармливание (ГВ), %	66,7	82,5	91,2	0,38	0,13	0,31
ГВ до 3 месяцев, %	11,2	13	8	0,89	0,77	0,51
ГВ до 6 месяцев, %	44,4	39,1	29	0,79	0,37	0,37
ГВ до 9 месяцев, %	11,1	13	40,2	0,88	0,014	0,002
ГВ до 12 месяцев, %	0	17,4	14	0,036	0,0002	0,68
Искусственное вскармливание с рождения, %	33,3	17,5	8,8	0,38	0,13	0,31
ЧБД, %	33,3	26,1	4	0,70	0,068	0,02
Длительные расстройства стула на 1-ом году жизни, %	22,2	30,4	2,1	0,63	0,15	0,004
Несвоевременное (позднее) введение прикормов, %	22,2	7,35	2,7	0,33	0,17	0,42
Недоношенные дети, %	33,3	30,4	11	0,88	0,17	0,058
Большое количество коровьего/козьего молока (более 500 мл в сутки)	22,2	11,1	0	0,48	0,11	0,093

Таблица 7 – Анамнестические данные детей ДЖ, включённых в эпидемиологическое исследование (Рязанская область)

Показатель	Анамнестические сведения о детях					
	ЖДА	ЛДЖ	Дети без ЖДС	p1-2	p1-3	p2-3
Масса при рождении, г	3072 ± 828,1	3027,67 ± 705,96	3081 ± 602,3	>0,05	>0,05	>0,05
Длина тела, см	50,74 ± 2,94	51,18 ± 2,21	50,84 ± 2,24	>0,05	>0,05	>0,05
Грудное вскармливание (ГВ), %	80	94	96	0,22	0,13	0,67
ГВ до 3 месяцев, %	26,67	18,2	12	0,53	0,22	0,41
ГВ до 6 месяцев, %	20	33,3	42	0,32	0,06	0,37
ГВ до 9 месяцев, %	13,33	9,1	6	0,68	0,42	0,58
ГВ до 12 месяцев, %	20	33,4	36	0,32	0,17	0,79
Искусственное вскармливание с рождения, %	20	6	4	0,22	0,13	0,67
ЧБД, %	20	9,1	3,2	0,35	0,11	0,27
Длительные расстройства стула на 1-ом году жизни, %	13,33	12,1	4,8	0,91	0,35	0,23
Несвоевременное (позднее) введение прикормов	25	3	7,2	0,064	0,13	0,30
Недоношенные дети, %	20	12,1	4	0,051	0,13	0,18
Большое количество коровьего/козьего молока (более 500 мл в сутки)	30	18,3	4	0,40	0,033	0,045

Таблица 8 – Анамнестические данные детей, завершивших исследование сравнительной эффективности и безопасности пероральных препаратов железа при ЖДА, n=62

Показатель	Анамнестические сведения о детях	
	Железа (III) гидроксид полимальтозат, n=31*	Сульфат железа (II), n=31*
Масса при рождении, г	3022,63 ±720,7	3013,13 ±690,2
Длина тела, см	51,08 ± 2,56	51,17 ± 2,16
Грудное вскармливание (ГВ), %	75	72
ГВ до 3 месяцев, %	23	25
ГВ до 6 месяцев, %	30	28
ГВ до 9 месяцев, %	6,6	6
ГВ до 12 месяцев, %	15,4	13
Искусственное вскармливание с рождения, %	25	28
ЧБД, %	19	16
Длительные расстройства стула на 1-ом году жизни, %	9,84	8,2
Несвоевременное (позднее) введение прикормов, %	6,6	8
Недоношенные дети, %	16,4	15
Большое количество коровьего/козьего молока (более 500 мл в сутки)	17,2	18

* $p^{1-2} > 0,05$ для всех показателей

Таблица 9 – Акушерско-гинекологический анамнез матерей детей города Рязани, включённых в эпидемиологическое исследование

Показатель	Анамнестические сведения					
	ЖДА	ЛДЖ	Дети без ЖДС	p1-2	p1-3	p2-3
Угроза прерывания беременности, %	36,3	29,1	23,2	0,70	0,43	0,57
Гестозы, %	27,7	22,9	21,5	0,78	0,69	0,88
Анемия беременных, %	38,4	16,2	13,7	0,23	0,14	0,77
Естественные роды, %	73,5	81	89	0,66	0,31	0,37
КС, %	26,5	19	11	0,66	0,31	0,37
Вредные привычки, %	4	4,3	1,2	0,97	0,67	0,48
Приём профилактических доз препарата железа, %	0	0	0			

Таблица 10 – Акушерско-гинекологический анамнез матерей детей Рязанской области, включённых в эпидемиологическое исследование

Показатель	Анамнестические сведения					
	ЖДА	ЛДЖ	Дети без ЖДС	p1-2	p1-3	p2-3
Угроза прерывания беременности, %	34,2	28	22,1	0,67	0,35	0,51
Гестозы, %	27,4	22,8	23,5	0,74	0,75	0,94
Анемия беременных, %	39,2	17,2	14	0,13	0,58	0,67
Естественные роды, %	71,3	81	91	0,48	0,11	0,18
КС, %	28,7	21	9	0,58	0,11	0,12
Вредные привычки, %	6	4,2	1,6	0,80	0,49	0,49
Приём профилактических доз препарата железа, %	0	0	0			

Несмотря на большое количество факторов риска развития ЖДС, необходимо помнить, что основной причиной ЖДС у детей раннего возраста является неполноценное питание: позднее введение прикормов, преобладание овощных и молочных продуктов в рационе.

Важно отметить, что ни одной женщине во время беременности не проводилась ферропрофилактика.

Таблица 11 – Акушерско-гинекологический анамнез матерей детей, включённых в исследование сравнительной эффективности и безопасности пероральных препаратов железа при ЖДА

Показатель	Анамнестические сведения	
	Железа (III) гидроксид полимальтозат, n=31*	Сульфат железа (II), n=31*
Угроза прерывания беременности, %	38,9	37,1
Гестозы, %	30,6	25,7
Анемия беременных, %	25	31,4
Естественные роды, %	72,2	65,7
КС, %	27,8	34,3
Вредные привычки, %	11,1	8,6
Приём профилактических доз препарата железа, %	0	0

Примечание: $P^{1-2} > 0,05$ для всех перечисленных показателей

3.3 Сравнительная эффективность пероральной терапии препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

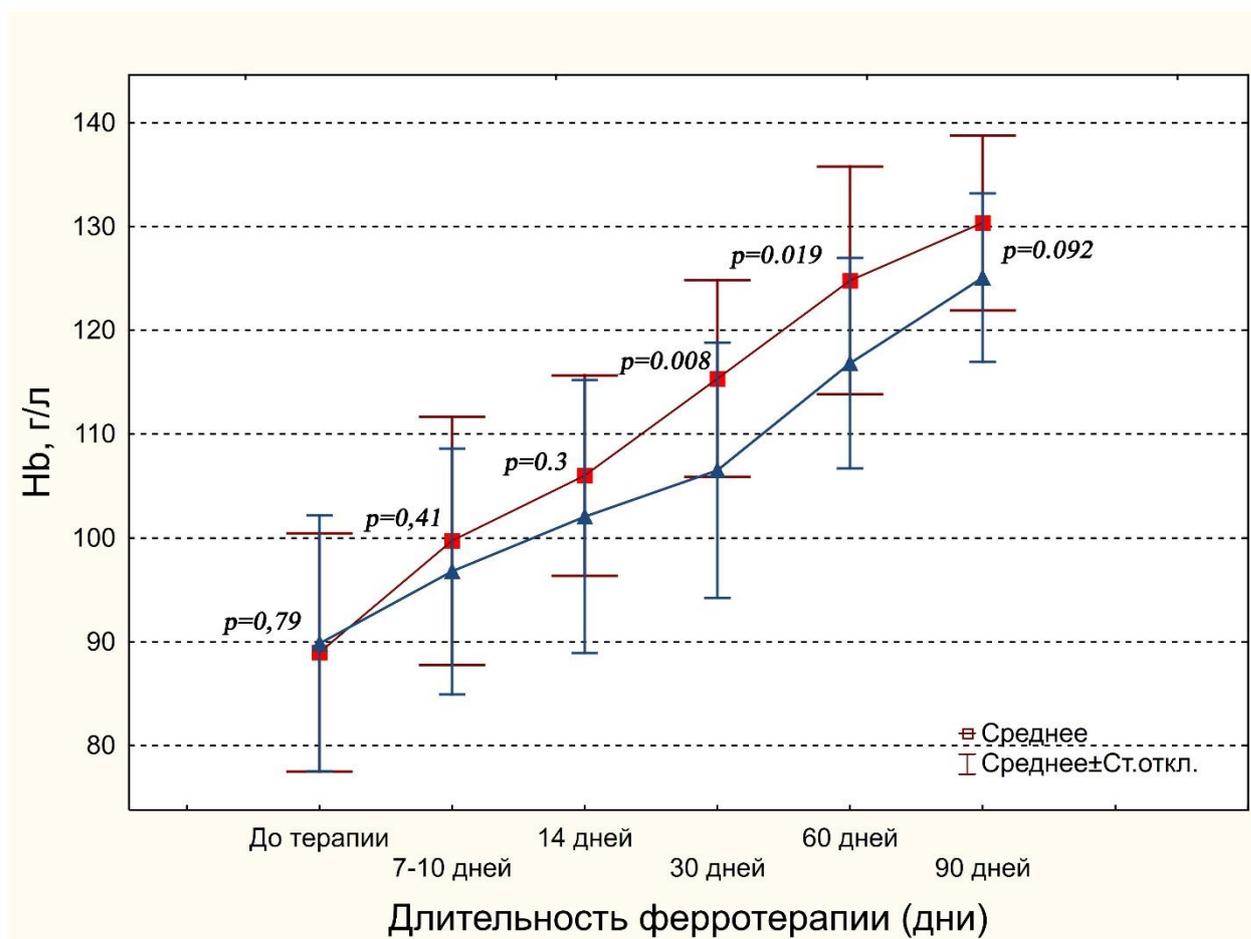
Динамика Hb у детей с ЖДА на фоне терапии сульфатом железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозатом

Средние значения концентрации Hb в 1 и 2 группах через 1 месяц пероральной ферротерапии составили $115,35 \pm 9,47$ г/л и $106,52 \pm 12,30$ г/л соответственно ($p=0,008$) (рис.11).

Через 2 месяца ферротерапии среднее значение концентрации Hb у детей, получавших сульфат железа (II), оказалось статистически значимо

выше по сравнению с детьми, принимавшими железа (III) гидроксид полимальтозат ($124,80 \pm 10,97$ г/л против $116,83 \pm 10,15$ г/л) ($p=0,019$).

Статистически значимых различий в концентрации Hb через 3 месяца лечения не наблюдалось ($130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$).



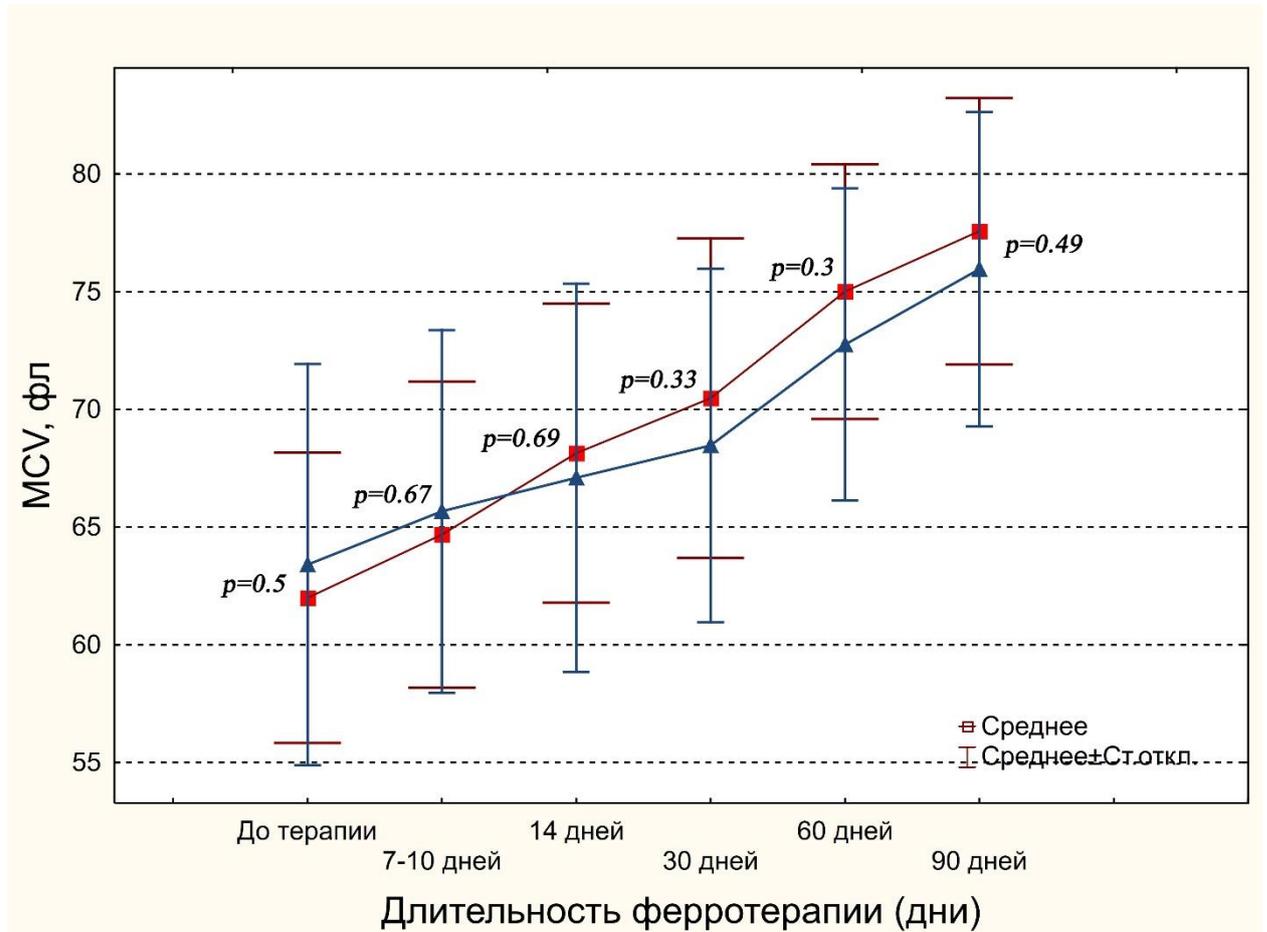
—■— Пациенты, получавшие сульфат железа (II), n=31

—▲— Пациенты, получавшие железа (III) гидроксид полимальтозат, n=31

Рисунок 11 – Динамика концентрации Hb на фоне пероральной ферротерапии в группах, получавших сульфат железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозат

Динамика MCV у детей с ЖДА на фоне терапии препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

Через 3 месяца ферротерапии в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями MCV: $77,58 \pm 5,66$ fL в 1 группе против $75,96 \pm 6,63$ fL во 2 группе ($p=0,49$) (рис.12).



■ Пациенты, получавшие сульфат железа (II), n=31

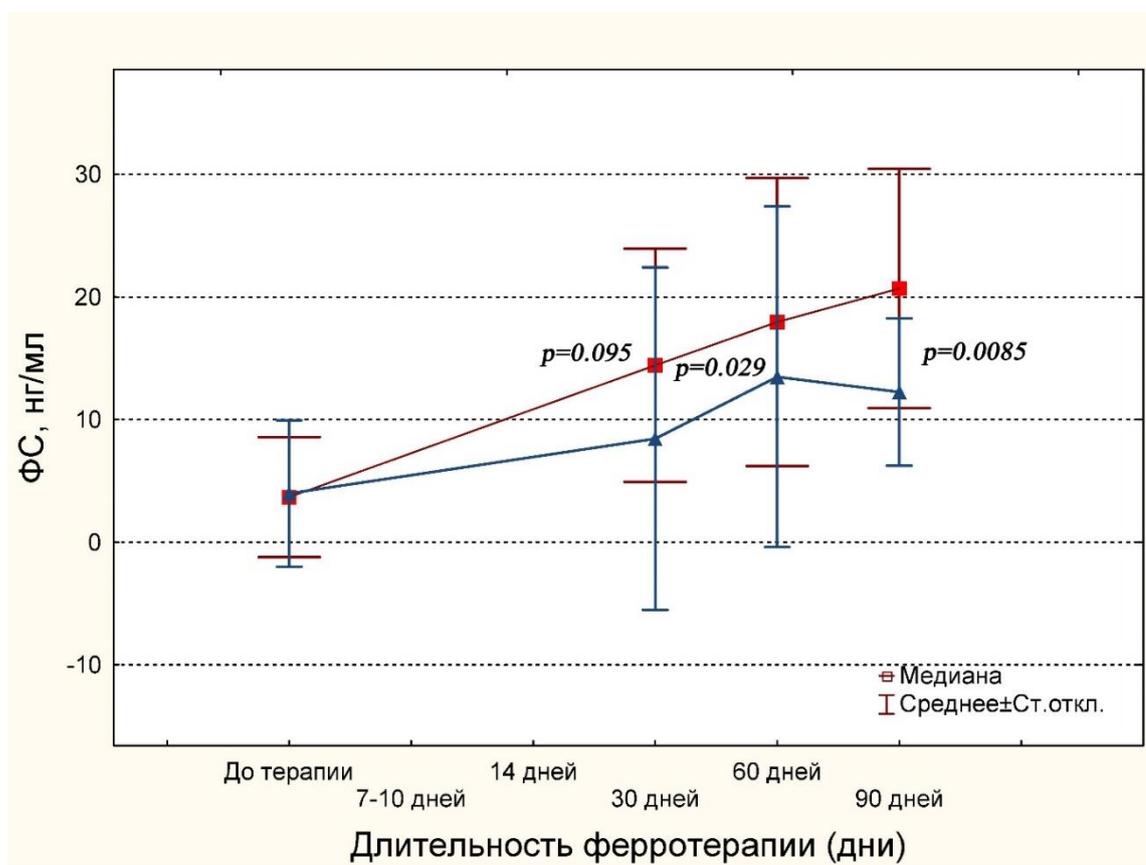
▲ Пациенты, получавшие железа (III) гидроксид полимальтозат, n=31

Рисунок 12 – Динамика MCV на фоне пероральной ферротерапии в группах, получавших сульфат железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозат

Динамика ферритина сыворотки крови у детей с ЖДА на фоне терапии препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

Через 1 месяц ферротерапии в исследуемых группах не было выявлено статистически значимых различий между средними значениями ФС: 10,8 [7,85; 20,35] мкг/л в 1 группе против 5,0 [2,88; 7,95] мкг/л во 2 группе ($p=0,095$).

Через 3 месяца ферротерапии отмечено, что средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат: 22,6 [14,95; 27,35] мкг/л против 11,65 [8,25; 15,68] мкг/л соответственно ($p=0,0085$) (рис.13).



■ Пациенты, получавшие сульфат железа (II), n=31

▲ Пациенты, получавшие железа (III) гидроксид полимальтозат, n=31

Рисунок 13 – Динамика концентрации ферритина сыворотки на фоне пероральной ферротерапии в группах, получавших сульфат железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозат

Клиническая оценка ответа на лечение препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

Клиническая оценка эффективности лечения препаратами железа у всех пациентов показала, что к концу терапии произошло статистически значимое уменьшение количества таких симптомов анемии, как слабость, вялость, снижение переносимости физических нагрузок и бледность кожных покровов и слизистых оболочек (табл. 12).

Таблица 12 – Клиническая оценка ответа на лечение препаратами железа

Симптом анемии	Группа сульфата железа (II), n=31						Группа ГПК железа (III), n=31					
	до начала терапии		через 1 месяц терапии		через 3 месяца терапии		до начала терапии		через 1 месяц терапии		через 3 месяца терапии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабость	9	29	4	12,9	0	0	10	32	6	19,3	1	3,2
Вялость	7	22,6	1	3,2	0	0	8	25,8	1	3,2	0	0
Головокружение	6	19,3	1	3,2	0	0	4	12,9	2	6,5	0	0
Снижение переносимости физических нагрузок	8	25,8	5	16,1	1	3,2	9	29	5	16,1	0	0
Головная боль	2	6,5	1	3,2	1	3,2	4	12,9	1	3,2	0	0
Раздражительность	9	29	6	19,3	2	6,5	7	22,6	5	16,1	4	12,9
Бледность кожных покровов и слизистых оболочек	26	83,9	16	51,6	1	3,2	22	70,1	18	58,1	1	3,2
Тахикардия	5	16,1	3	9,7	0	0	5	16,1	4	12,9	0	0
Систолический шум	30	96,8	11	35,5	0	0	26	83,9	13	41,9	0	0
Снижение аппетита	28	90,3	6	19,3	0	0	25	80,7	16	51,6	3	9,7

3.4 Анализ НЯ на фоне лечения препаратами сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

НЯ на фоне пероральной ферротерапии были выявлены у 15 (48,4%) из 31 пациента, принимавших сульфат железа (II) и у 5 (16,13%) из 31 пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат. Статистические данные оказались статистически значимыми ($p=0,0054$) (табл. 13).

Таблица 13 – Количество НЯ в результате приема сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата

Препарат	Сульфат железа (II) n=31	Железа (III) гидроксид полимальтозат n=31	p
Диарея	3 (9,67 %)	1 (3,23 %)	0,30
Запор	1 (3,23 %)	2 (6,45 %)	0,56
Рвота, тошнота	3 (9,67 %)		0,07
Боли в животе	1 (3,23 %)		0,31
Раздражительность		2 (6,45 %)	0,15
Окрашивание эмали зубов	7 (22,6 %)		0,0038
Всего	15 (48,4 %)	5 (16,13 %)	0,0053

В данной таблице не были указаны пациенты, которые прекратили участие в исследовании в связи с выраженными НЯ при приёме сульфата железа (II):

- 1 пациент был вынужден закончить участие в исследовании из-за выраженного диарейного синдрома;
- 1 пациент – из-за выраженного болевого синдрома в области верхней трети живота;
- 1 пациент – из-за появления выраженного рвотного рефлекса через 3-5 минут после приёма сульфата железа (II).

Все вышеизложенные НЯ были купированы в течение 2-х дней после отмены сульфата железа (II). Пациенты продолжили дальнейшее наблюдение

и лечение вне клинического исследования в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по лечению ЖДА у детей и подростков.

Пациентов из группы железа (III) гидроксид полимальтозата, прекративших исследований из-за выраженных НЯ на фоне терапии не было.

3.5 Анализ токсичности пероральных препаратов железа на основании данных о количественных и качественных изменениях продуктов окислительной модификации белков

Помимо оценки частоты НЯ, токсичность препаратов сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата впервые была определена с помощью метода комплексной оценки продуктов ОМБ.

Спонтанная ОМБ на фоне пероральной ферротерапии препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II)

На фоне приёма препарата железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 7-10 дней влияния на спонтанную ОМБ не отмечалось (рис.14).

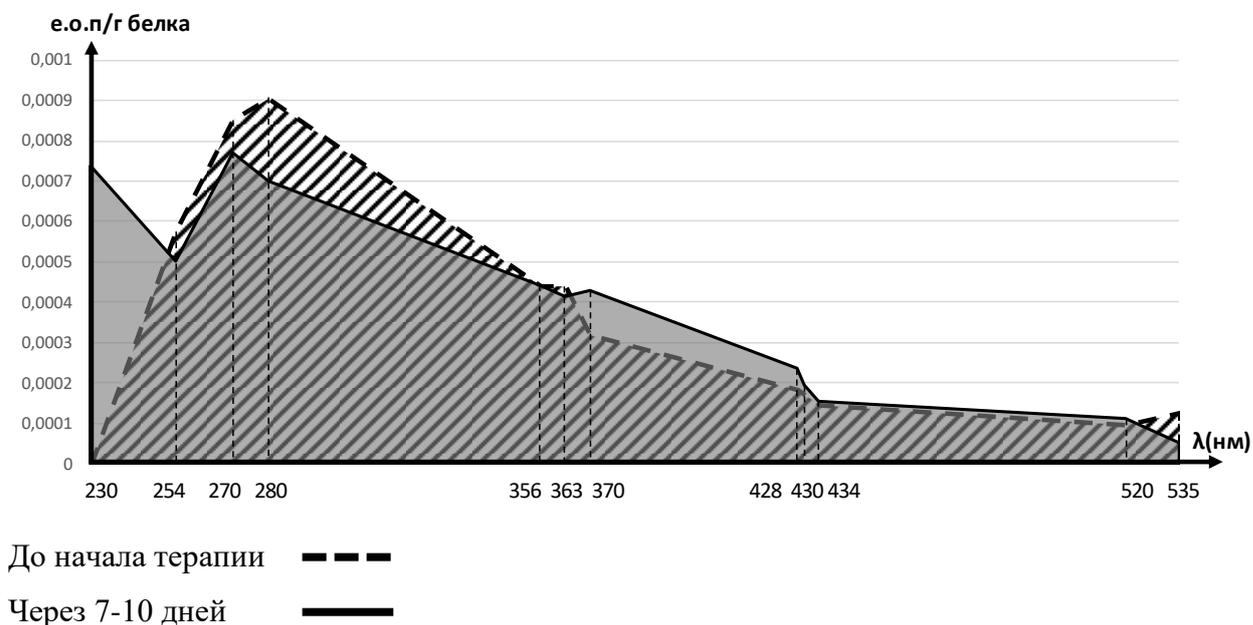


Рисунок 14 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозатом до начала лечения и через 7-10 дней приёма препарата

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней статистически значимо не отличается от показателей до начала лечения (табл. 14)

Таблица 14 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозат до начала лечения и через 7-10 дней приёма препарата

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,09 [0,05;0,11]	0,02 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,02]	0,001 [0,001;0,002]	0,13 [0,10;0, 15]
7-10 дней	0,08 [0,05;0,11]	0,02 [0,02;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,001 [0,001;0,01]	0,13 [0,10;0, 18]
	p=0,75	p=0,06	p=0,74	p=0,77	p=0,88

Прием железа (III) гидроксид полимальтозата в течение 1 месяца способствовал изменению спектра поглощения продуктов ОМБ (рис. 15).

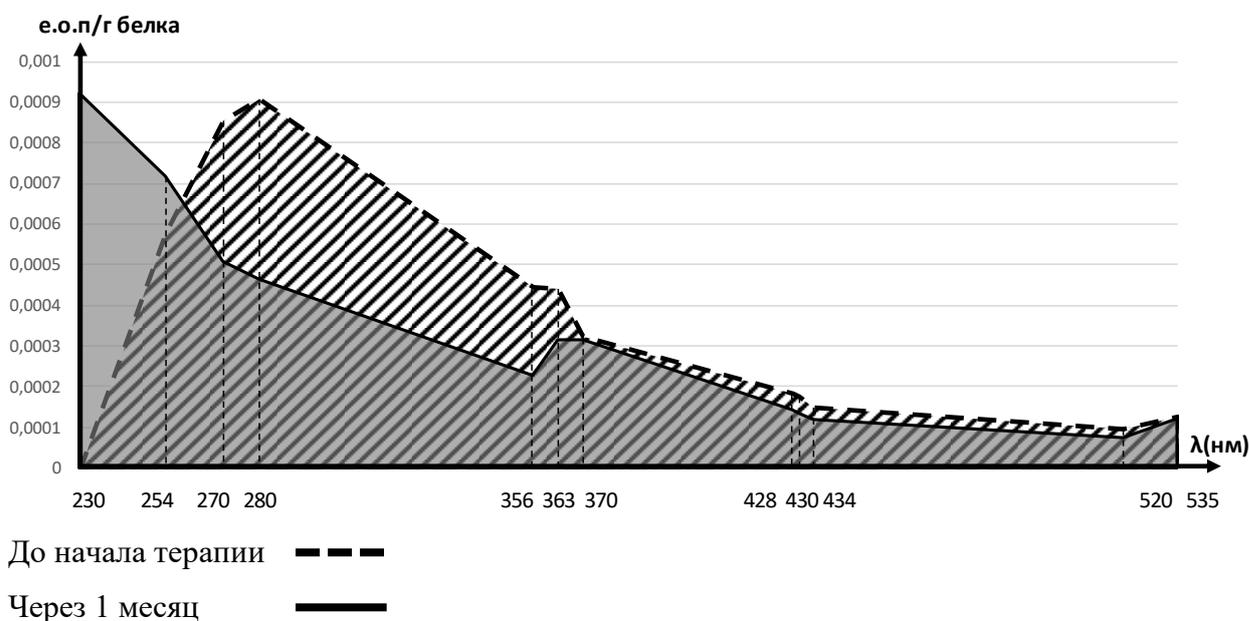


Рисунок 15 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозата до начала лечения и через 1 месяц приёма препарата

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 1 месяца, статистически значимо ниже относительно значений до начала терапии. Важно отметить, что снижение общей площади под кривой происходит за счет статистически значимого снижения содержания АДНФГ нейтрального характера, при этом значение площади под кривой АДНФГ основного характера и КДНФГ нейтрального и основного характера в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 1 месяца статистически значимо не отличается от показателей до начала терапии (табл. 15).

Таблица 15 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозатом до начала лечения и через 1 месяц приёма препарата

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,09 [0,05;0,11]	0,02 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,02]	0,001 [0,001;0,002]	0,13 [0,10;0, 15]
1 месяц терапии	0,06 [0,03;0,15]	0,02 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,01]	0,002 [0,0011;0,003]	0,09 [0,06;0, 17]
	p=0,02	p=0,51	p=0,11	p=0,64	p=0,03

Прием препарата железа (III) гидроксид полимальтозата в течение 2 месяцев не оказывал влияния на спонтанную ОМБ (рис. 16).

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 2 месяцев статистически значимо не отличалось от показателей до начала терапии (табл. 16).

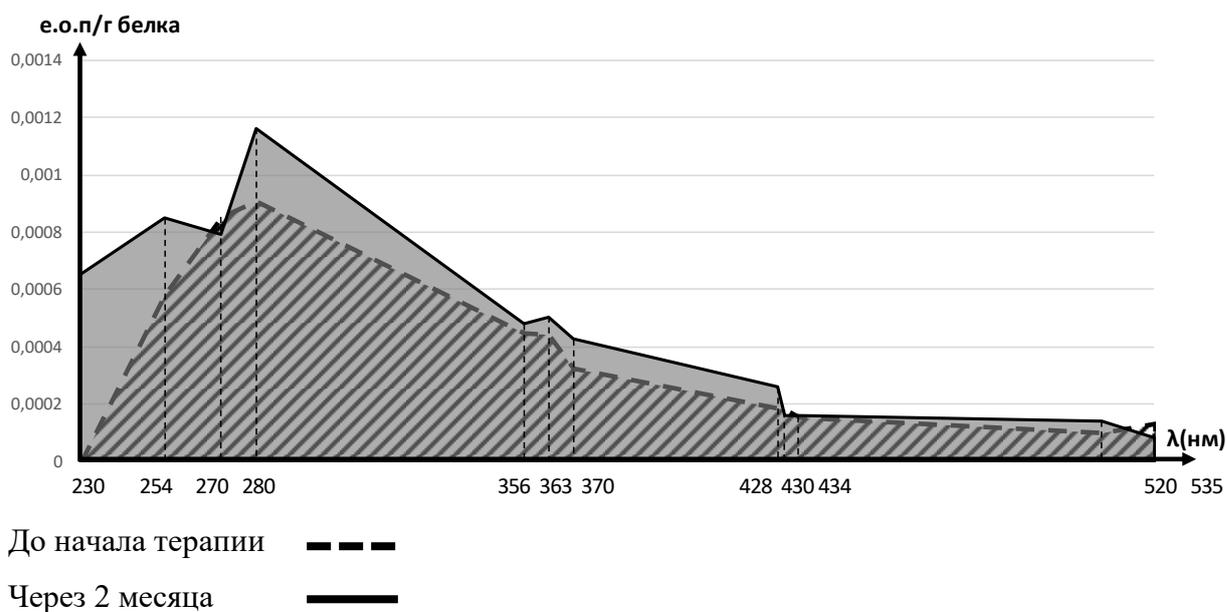


Рисунок 16 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозатом до начала лечения и через 2 месяца приёма препарата

Таблица 16 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов на фоне терапии железа (III) гидроксид полимальтозатом до лечения и через 2 месяца приёма препарата

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,09 [0,05;0,11]	0,02 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,02]	0,001 [0,001;0,00 2]	0,13 [0,10;0,1 5]
2 месяца	0,10 [0,07;0,16]	0,02 [0,01;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,001 [0,0009;0,0 03]	0,24 [0,21;0,6 0]
	p=0,54	p=0,54	p=0,92	p=0,19	p=1,00

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 1 месяца, статистически значимо ниже относительно показателей

группы пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней. Важно отметить, что снижение общей площади под кривой происходит за счет статистически значимого снижения содержания АДНФГ нейтрального характера, при этом значение площади под кривой АДНФГ основного характера и КДНФГ нейтрального и основного характера в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 1 месяца статистически значимо не отличается от показателей группы пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 7-10 дней (рис. 17).

Общая площадь под кривой, площадь под кривой АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера статистически значимо не отличается между экспериментальными группами через 7-10 дней и 2 месяца, а также между пациентами, принимавшими железа (III) гидроксид полимальтозат 1 и 2 месяца (табл. 17).

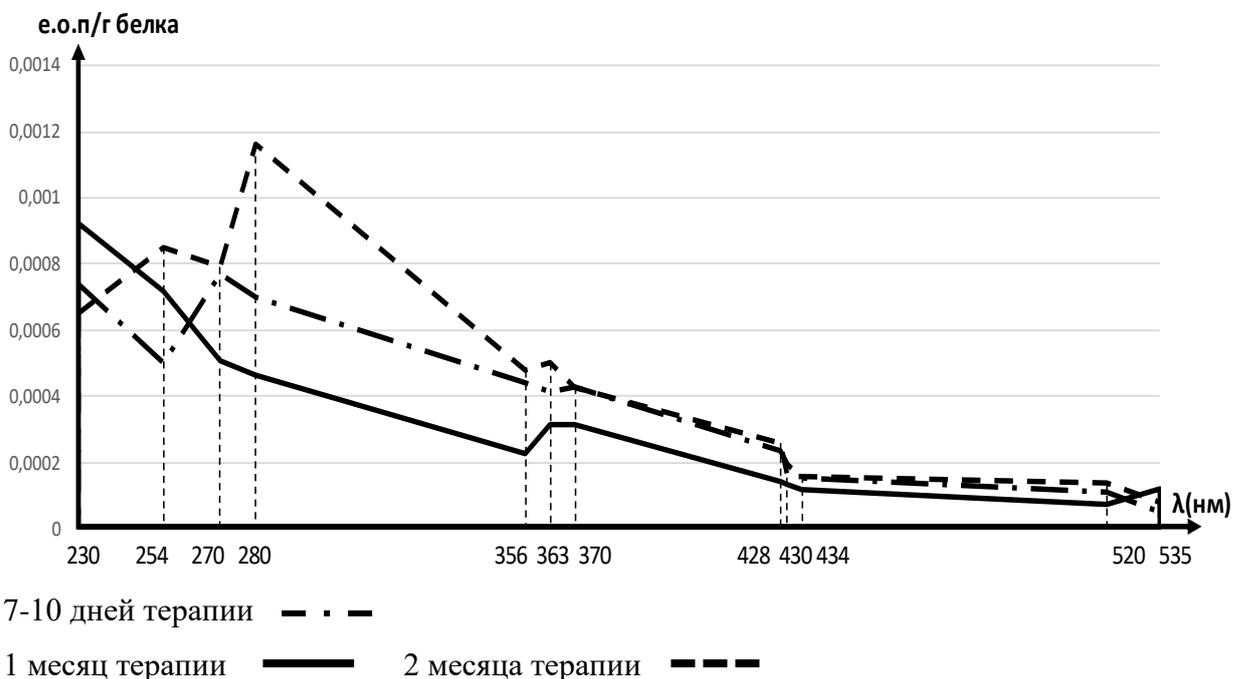


Рисунок 17 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10, 1 и 2 месяца

Таблица 17 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней, 1 и 2 месяца

	АДНФГ нейтральног о характера	КДНФГ нейтральног о характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
7-10 дней	0,08 [0,05;0,11]	0,02 [0,02;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,001 [0,001;0,01]	0,13 [0,10;0,18]
1 месяц	0,06 [0,03;0,15]	0,02 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,01]	0,002 [0,0011;0,0 03]	0,09 [0,06;0,17]
2 месяца	0,10 [0,07;0,16]	0,02 [0,01;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,001 [0,0009;0,0 03]	0,24 [0,21;0,60]
р (7-10 дней и 1 мес)	р=0,62	р=0,007	р=0,08	р=0,83	р=0,007
р (7-10 дней и 2 мес)	р=0,32	р=0,85	р=0,65	р=0,41	р=0,71
р (2 мес и 1 мес)	р=0,25	р=0,31	р=0,37	р=0,61	р=1,00

Прием препарата сульфата железа (II) в течение первых 7-10 дней терапии не оказывал влияния на спонтанную ОМБ (рис. 18).

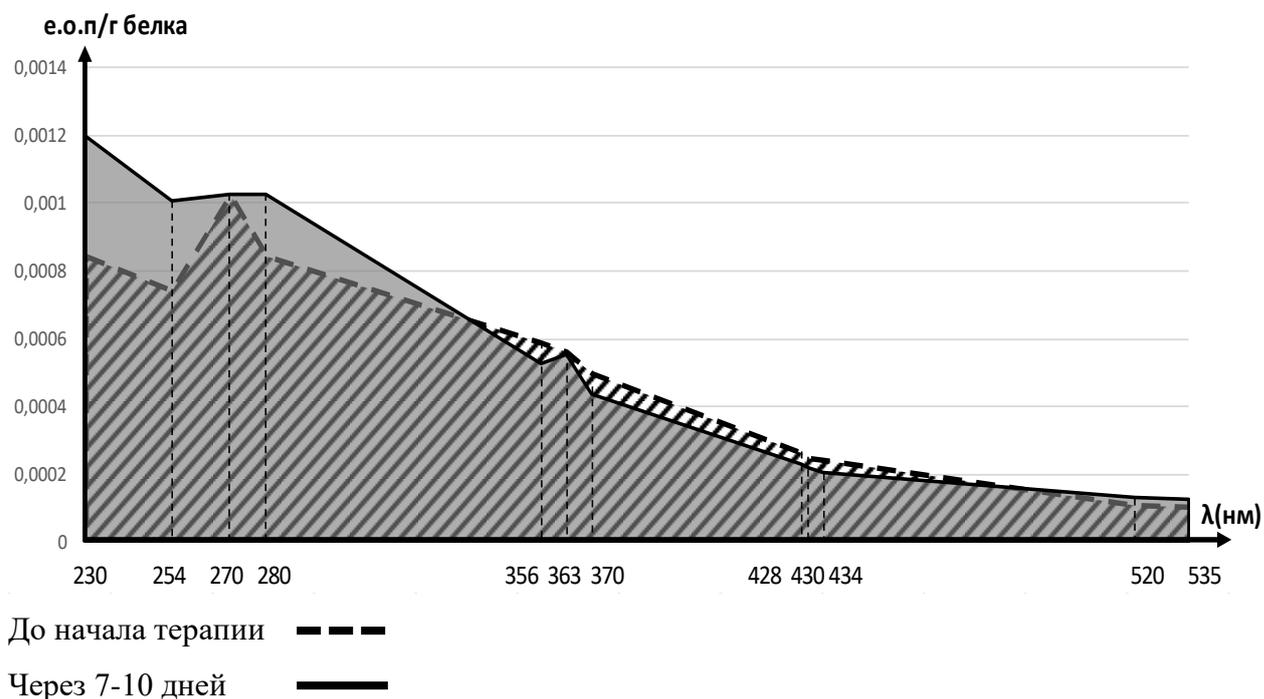


Рисунок 18 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов до лечения и пациентов, получавших сульфата железа (II) 7-10 дней

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших сульфата железа (II) 7-10 дней статистически значимо не отличается от значений до начала терапии (табл.18).

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) в течение 1 месяца, статистически значимо выше относительно показателей до начала терапии. Важно отметить, что снижение общей площади под кривой происходит за счет статистически значимого увеличения содержания КДНФГ основного характера, при этом значение площади под кривой АДНФГ нейтрального, основного характера и КДНФГ нейтрального характера в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) в течение 1 месяца статистически значимо не отличается от показателей до начала терапии (табл. 19).

Таблица 18 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов до лечения и пациентов, получавших сульфата железа (II) 7-10 дней

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,10 [0,05;0,16]	0,03 [0,02;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,002 [0,001;0,004]	0,13 [0,10;0,18]
7-10 дней	0,12 [0,08;0,19]	0,03 [0,02;0,04]	0,02 [0,01;0,03]	0,003 [0,001;0,004]	0,18 [0,14;0,23]
	p=0,65	p=1,0	p=0,07	p=1,0	p=0,28

Прием препарата сульфата железа (II) в течение 1 месяца способствовал изменению спектра поглощения продуктов ОМБ (рис. 19).

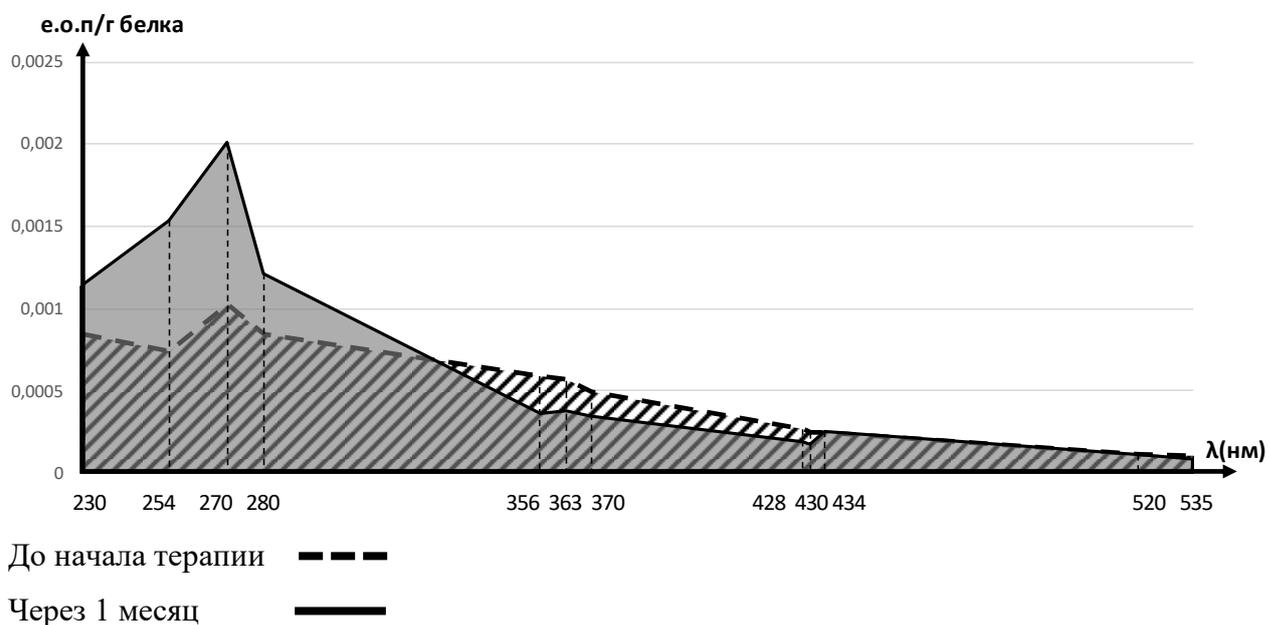


Рисунок 19 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 1 месяц

Таблица 19 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 1 месяц

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,10 [0,05;0,16]	0,03 [0,02;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,001 [0,0008;0,0 04]	0,13 [0,10;0,18]
1 месяц	0,16 [0,09;0,24]	0,02 [0,01;0,04]	0,02 [0,01;0,04]	0,002 [0,001;0,01]	0,21 [0,16;0,33]
	p=0,1	p=0,41	p=0,84	p=0,045	p=0,01

Прием препарата сульфата железа (II) в течение 2 месяцев приводит к изменению спектра поглощения спонтанной ОМБ (рис. 20).

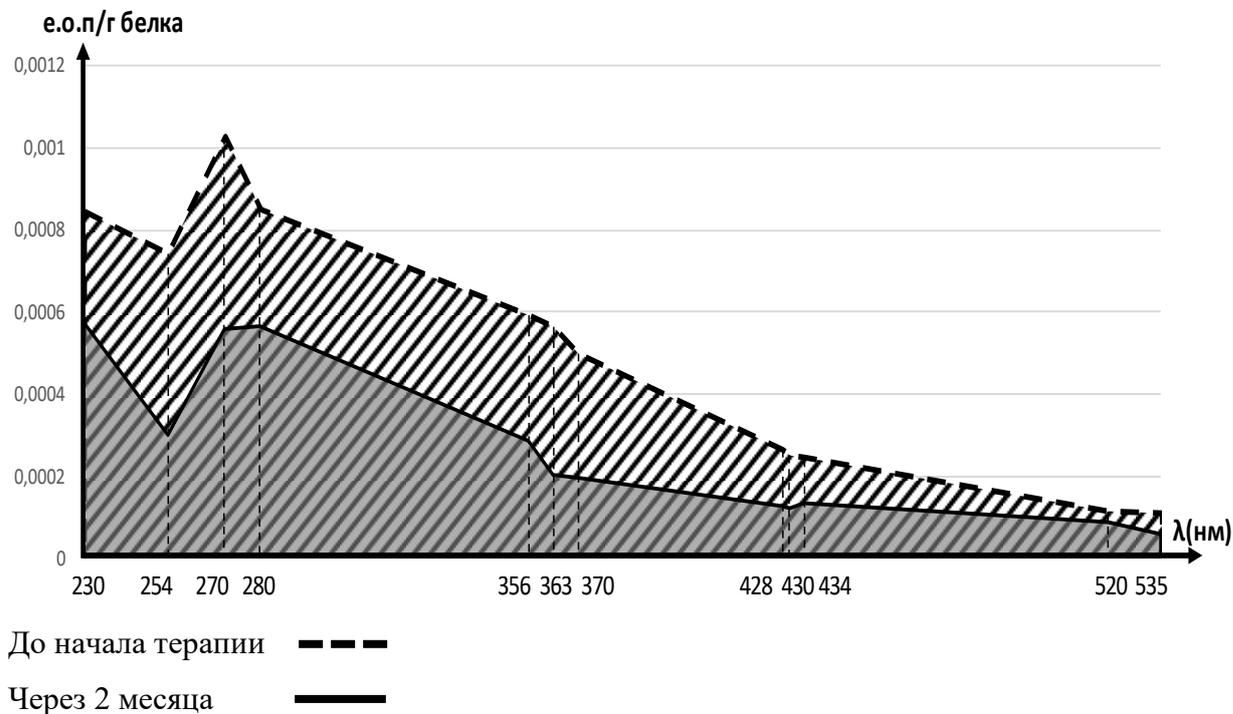


Рисунок 20 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 2 месяца

Значение общей площади под кривой спектра поглощения спонтанной ОМБ в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) 2 месяца статистически значимо не отличается от показателей до начала лечения. Однако из данных таблицы следует, что между компонентами спектра поглощения ОМБ есть изменения: содержание КДНФГ нейтрального характера и АДНФГ основного характера в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) 2 месяца, статистически значимо ниже, чем у пациентов до лечения, содержание АДНФГ нейтрального характера и КДНФГ основного характера статистически значимо не отличается (табл. 20).

Таблица 20 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 2 месяца

	АДНФГ нейтральног о характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,10 [0,05;0,16]	0,03 [0,02;0,03]	0,02 [0,01;0,03]	0,002 [0,001;0,004]	0,13 [0,10;0,18]
2 месяца	0,06 [0,05;0,13]	0,01 [0,01;0,02]	0,01 [0,01;0,02]	0,002 [0,001;0,003]	0,15 [0,08;0,26]
	p=0,46	p=0,02	p=0,01	p=0,67	p=0,08

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ, площадь под кривой АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера статистически значимо не отличается между группой пациентов, принимавших сульфат железа (II) 7-10 дней и 1 месяц, 7-10 дней и 2 месяца, 1 и 2 месяца (рис. 20, табл. 21).

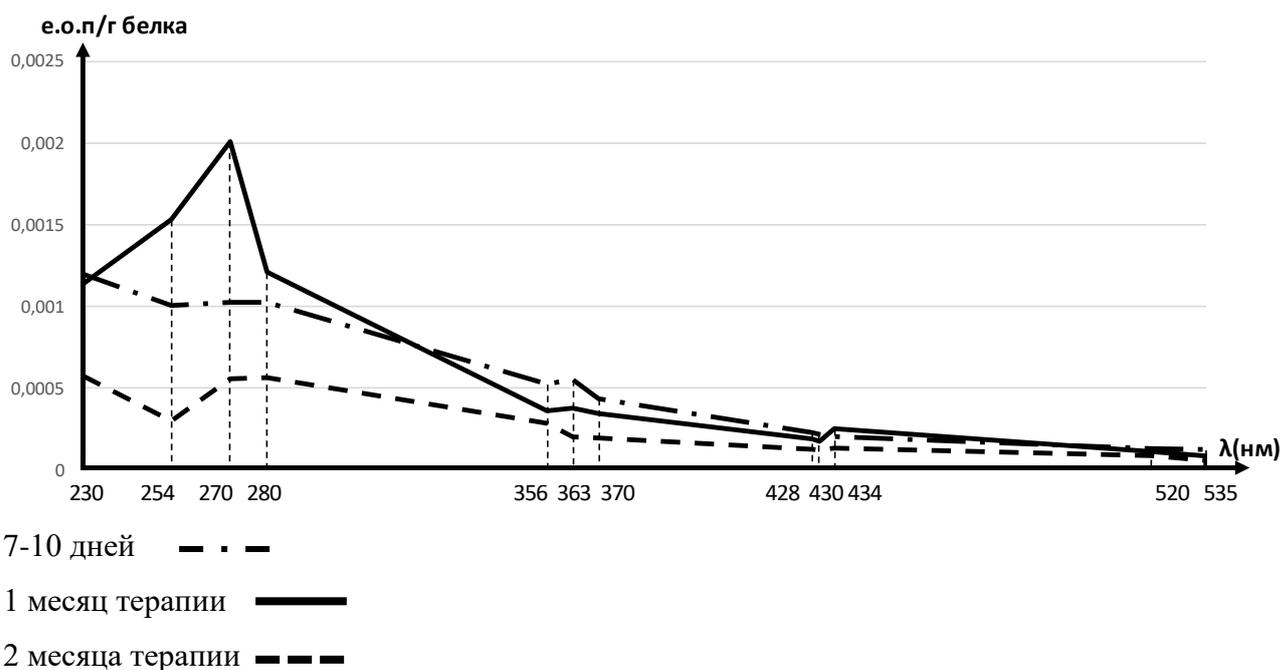


Рисунок 21 – Спектр поглощения спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней, 1 и 2 месяца

При сравнении общего количества образовавшихся продуктов ОМБ на фоне приёма двух групп препаратов отмечается явное преобладание процессов окислительного стресса при приёме сульфата железа (II).

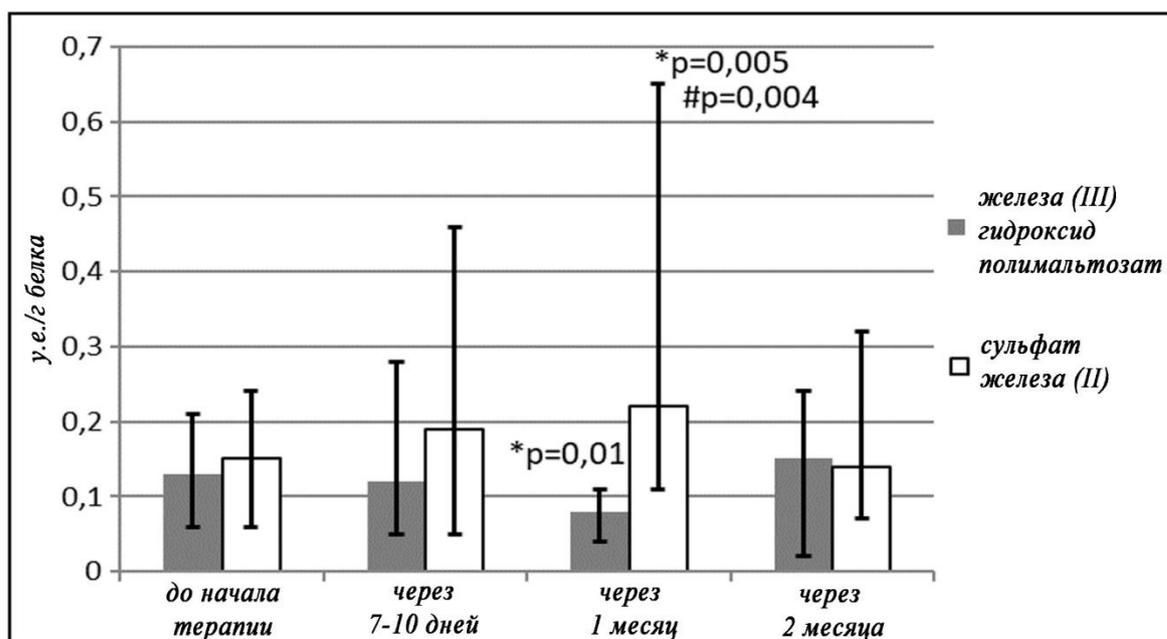
Полученные нами данные свидетельствуют о том, что через 7-10 дней после приема сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата ОМБ не изменялась относительно показателей, зафиксированных до лечения. Через 1 месяц после приема железа (III) гидроксид полимальтозата уровень модифицированных белков снижался, а после приема сульфата железа (II) повышался относительно показателей, отмеченных до лечения. Через 2 месяца приема препаратов значения показателя становятся близки к контрольным (рис. 22).

При использовании сульфата железа (II) увеличение уровня карбонильных производных белков может объясняться тем фактом, что протеины повреждаются свободными радикалами, образованными по реакции Фентона. Ион металла, ассоциированный с металлсвязывающей поверхностью белка, реагирует с пероксидом водорода, что приводит к генерации реакционноспособных соединений, способных разрушать

металлсвязывающую поверхность белка и диссоциировать Fe^{2+} - белковый комплекс.

Таблица 21 – Сравнительный анализ спонтанной ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней, 1 и 2 месяца

	АДФФГ нейтрального характера	КДФФГ нейтрального характера	АДФФГ основного характера	КДФФГ основного характера	ОМБ общая
7-10 дней	0,12 [0,08;0,19]	0,03 [0,02;0,04]	0,02 [0,01;0,03]	0,003 [0,001;0,004]	0,18 [0,14;0,23]
1 месяц	0,16 [0,09;0,24]	0,02 [0,01;0,04]	0,02 [0,01;0,04]	0,002 [0,001;0,01]	0,21 [0,16;0,33]
2 месяца	0,06 [0,05;0,13]	0,01 [0,01;0,02]*	0,01 [0,01;0,01]	0,002 [0,001;0,003]	0,15 [0,08;0,26]
р (7-10 дней и 1 мес)	р=0,23	р=0,61	р=0,95	р=0,73	р=0,21
р (7-10 дней и 2 мес)	р=0,37	р=0,02	р=0,61	р=0,25	р=0,96
р (2 мес и 1 мес)	р=0,04	р=0,06	р=0,31	р=0,51	р=0,15



Примечание: * - статистически значимые отличия от группы контроля ($p \leq 0,05$),

- статистически значимые отличия от группы 7-10 дней ($p \leq 0,05$)

Рисунок 22 – Общая ОМБ на фоне пероральной ферротерапии

Результатом этих превращений является окисление аминокислотных остатков и образование карбонильного производного, в данном случае альдегидного.

Сравнительный анализ доли первичных и вторичных маркеров окислительного стресса.

С целью оценки тяжести окислительного стресса мы определяли долю первичных (альдегидные формы) и вторичных (кето-формы) маркеров (рис. 23, 24).

Сульфат железа (II) способствует преобладанию первичных маркеров и снижению вторичных через 1 и 2 месяца применения, что свидетельствует об обратимости окислительного стресса, то есть усугубления данного процесса не происходит.

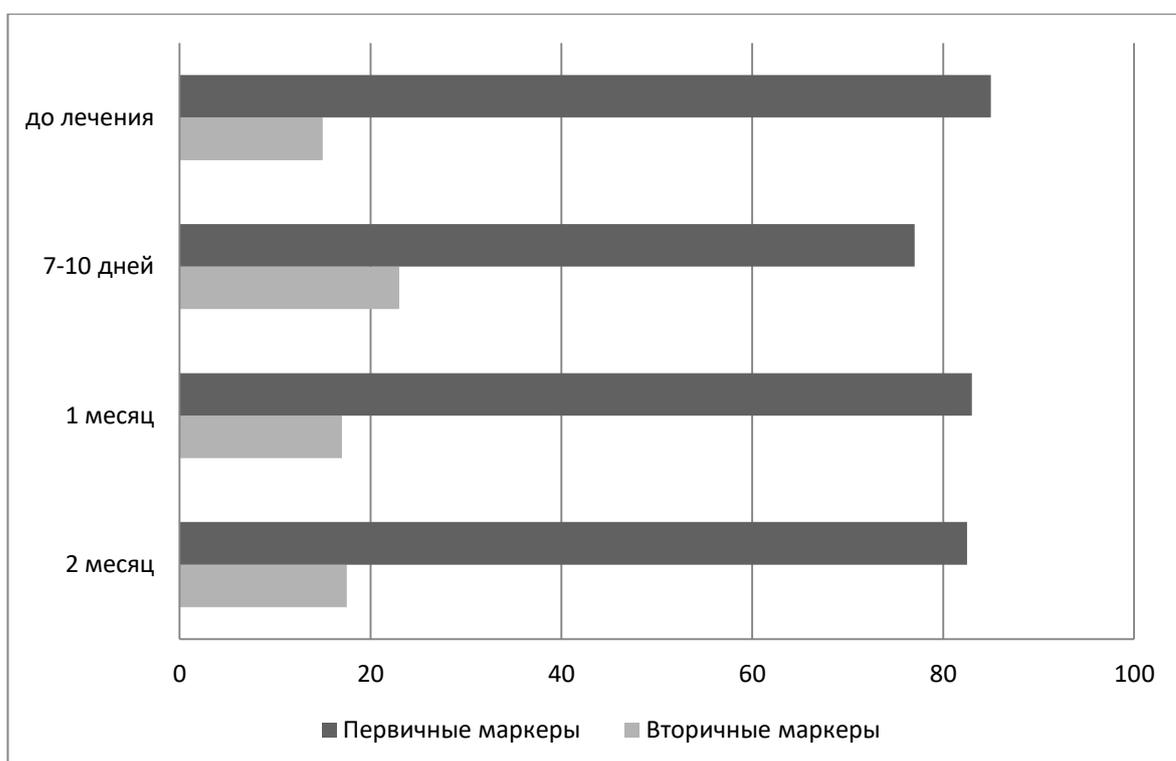


Рисунок 23 – Оценка первичных и вторичных маркеров в группах пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат

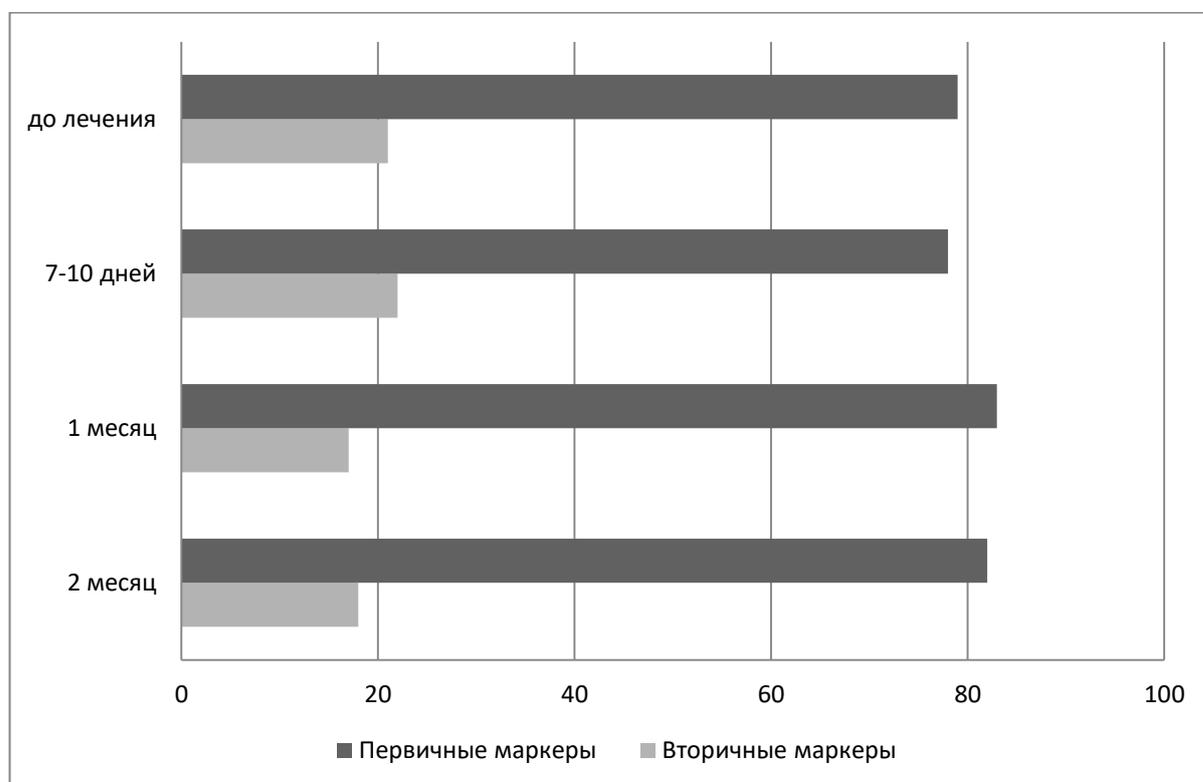


Рисунок 24 – Оценка первичных и вторичных маркеров в группах пациентов, принимавших сульфат железа (II)

Металл-зависимая ОМБ на фоне пероральной ферротерапии препаратами железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II)

Прием препарата железа (III) гидроксид полимальтозата в течение 7-10 дней не оказывал влияния на металл-зависимую ОМБ (рис. 25).

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней статистически значимо не отличалось от показателей до начала терапии (табл. 22).

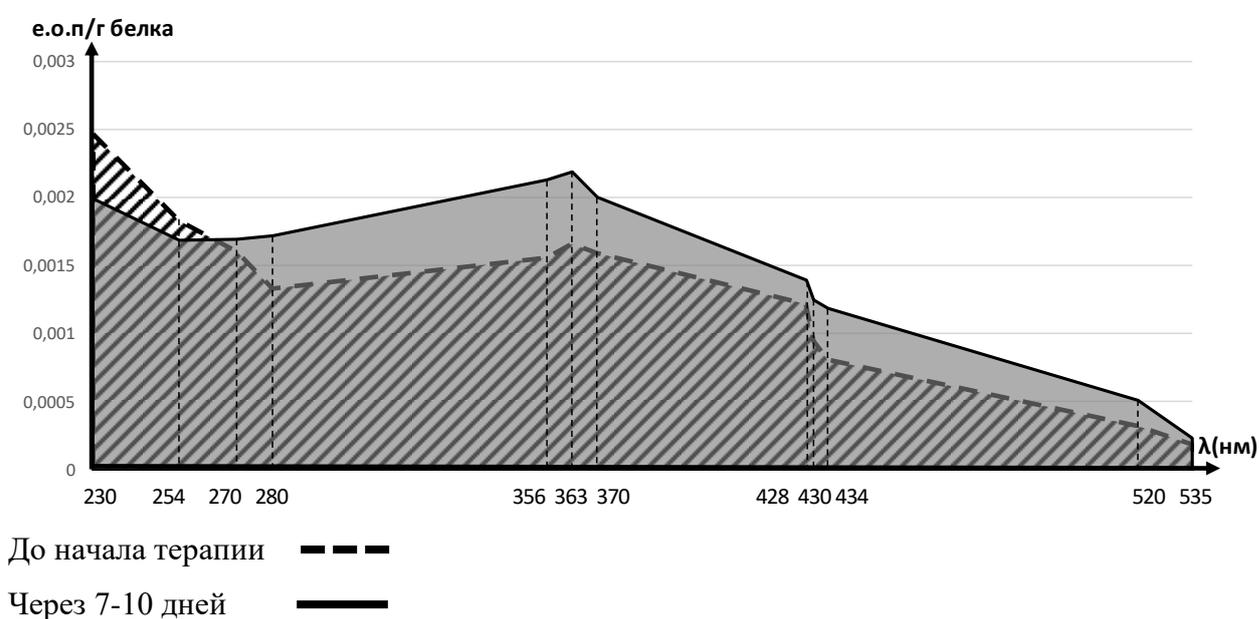


Рисунок 25 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших ГПК железа 7-10 дней

Прием препарата железа (III) гидроксид полимальтозата в течение 1 месяца не оказывал влияния на металл-зависимую ОМБ (рис. 26).

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней статистически значимо не отличается от показателей до начала терапии (табл. 23).

Таблица 22 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,22 [0,14;0,29]	0,09 [0,07;0,15]	0,08 [0,04;0,10]	0,01 [0,01;0,02]	0,39 [0,30;0,51]
7-10 дней	0,28 [0,21;0,37]	0,11 [0,10;0,14]	0,09 [0,07;0,10]	0,01 [0,01;0,01]	0,55 [0,41;0,62]
	p=0,15	p=0,07	p=0,58	p=0,62	p=0,12

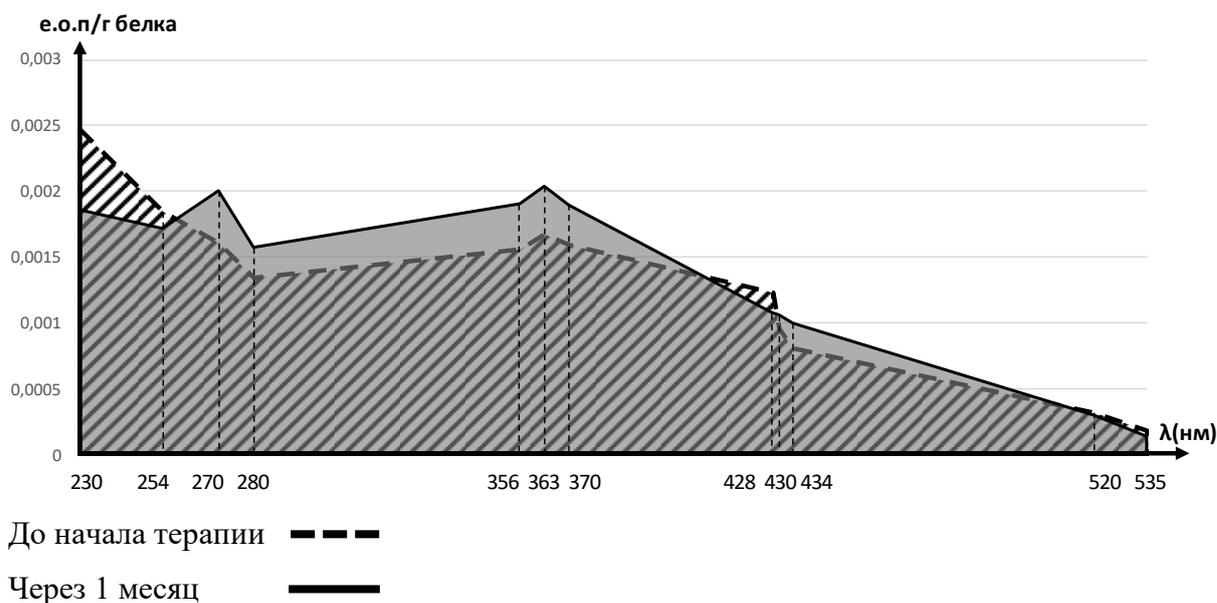


Рисунок 26 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ до начала терапии и пациентов, получавших ГПК железа 1 месяц

Прием препарата железа (III) гидроксид полимальтозата в течение 2 месяцев не оказывал влияния на металл-зависимую ОМБ (рис. 27).

Таблица 23 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 1 месяц

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,22 [0,14;0,29]	0,09 [0,07;0,15]	0,08 [0,04;0,10]	0,01 [0,01;0,02]	0,39 [0,30;0,51]
1 месяц	0,25 [0,16;0,47]	0,10 [0,05;0,18]	0,06 [0,03;0,12]	0,01 [0,01;0,01]	0,44 [0,29;0,70]
	p=0,89	p=0,89	p=0,34	p=0,32	p=0,87

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат 2 месяца статистически значимо не отличалось от показателей до начала терапии (табл. 24)

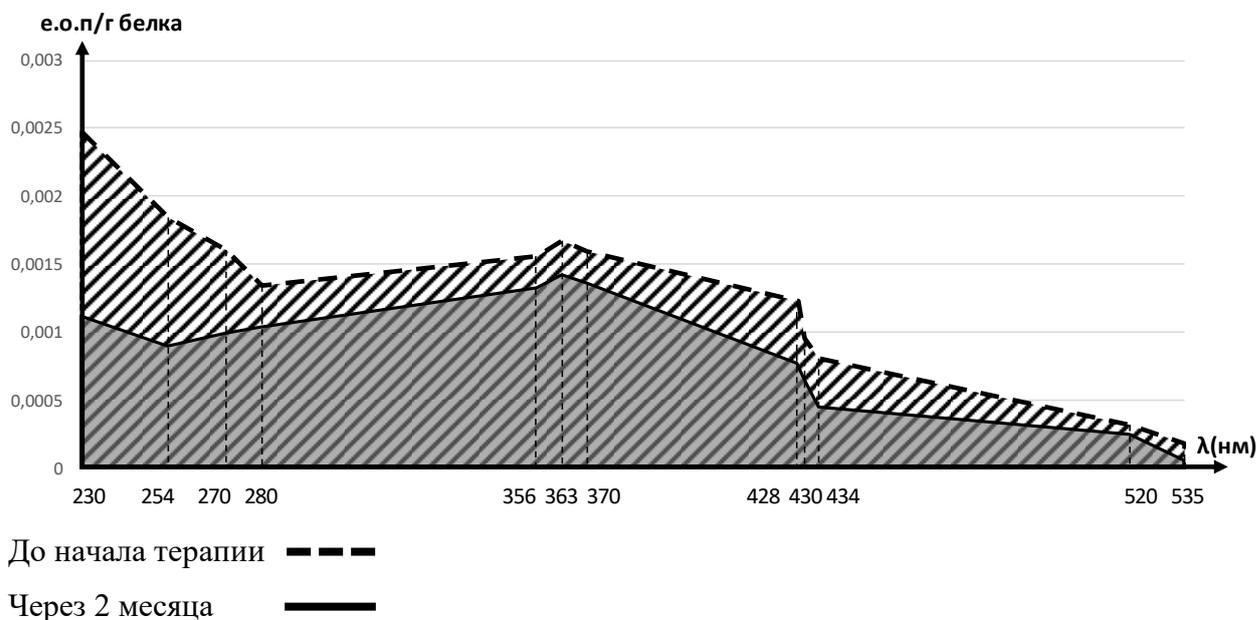


Рисунок 27 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 2 месяца

Таблица 24 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 2 месяца

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,22 [0,14;0,29]	0,09 [0,07;0,15]	0,08 [0,04;0,10]	0,01 [0,01;0,02]	0,39 [0,30;0,51]
2 месяца	0,13 [0,11;0,34]	0,07 [0,06;0,15]	0,05 [0,03;0,11]	0,01 [0,00;0,01]	0,24 [0,21;0,60]
	p=0,33	p=0,54	p=0,34	p=0,12	p=0,42

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов металл-зависимой ОМБ в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 2 месяцев, статистически значимо ниже относительно показателей группы пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней. Важно отметить, что снижение общей площади под кривой происходит за счет статистически значимого снижения содержания АДНФГ нейтрального характера, при этом значение площади под кривой АДНФГ основного характера и КДНФГ нейтрального и основного характера в группе пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 2 месяцев статистически значимо не отличается от показателей группы пациентов, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат в течение 7-10 дней (рис. 28).

Общая площадь под кривой, площадь под кривой АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера статистически значимо не отличается между экспериментальными группами 7-10 дней и 1 месяц, 1 месяц и 2 месяца приема железа (III) гидроксид полимальтозата (табл. 25).

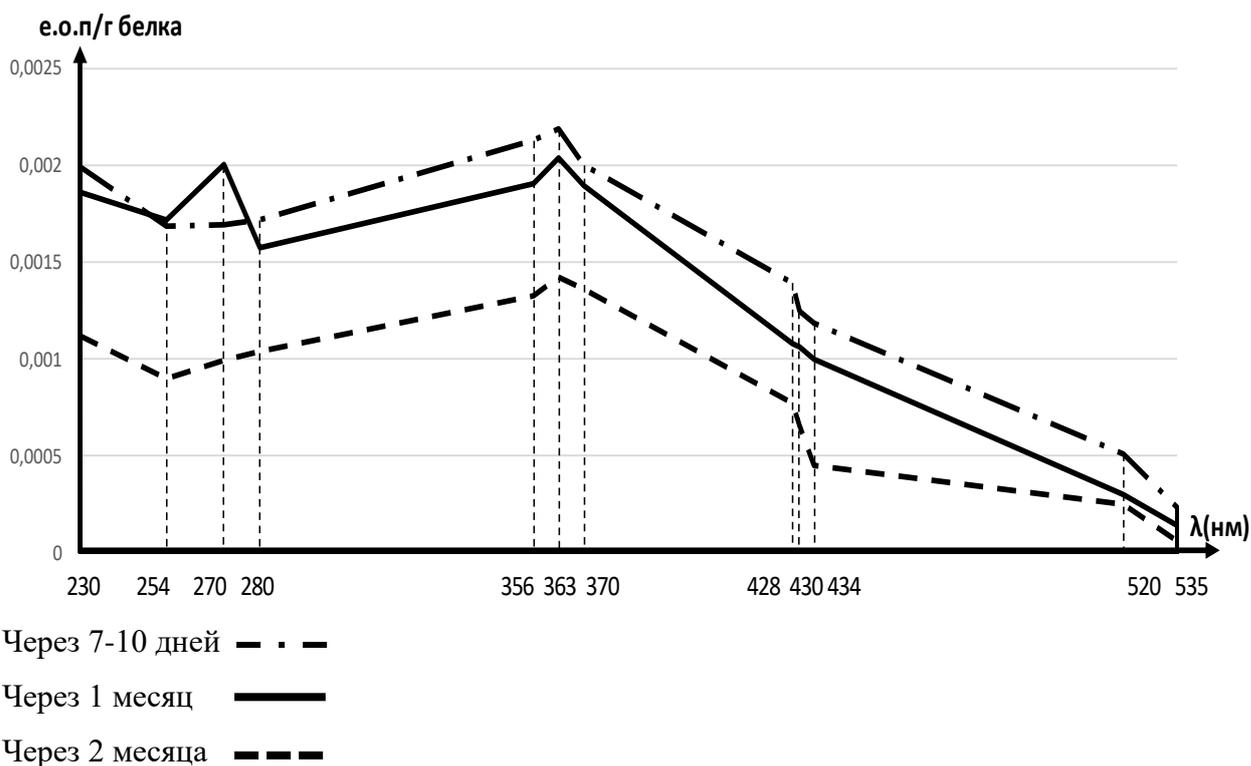


Рисунок 28 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней, 1 и 2 месяца

Прием препарата сульфата железа (II) в течение 7-10 дней не оказывал влияния на металл-зависимую ОМБ (рис. 29).

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) 7-10 дней статистически значимо не отличается от показателей до начала терапии (табл. 26).

Прием препарата сульфата железа (II) через 1 месяц не оказывал влияния на металл-зависимую ОМБ (рис. 30).

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших сульфат железа (II) 1 месяц статистически значимо не отличалось от показателей до начала терапии (табл. 27).

Таблица 25 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до терапии и пациентов, получавших железа (III) гидроксид полимальтозат 7-10 дней, 1 и 2 месяца

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
7-10 дней	0,28 [0,21;0,37]	0,11 [0,10;0,14]	0,09 [0,07;0,10]	0,01 [0,01;0,01]	0,55 [0,41;0,62]
1 месяц	0,25 [0,16;0,47]	0,10 [0,05;0,18]	0,06 [0,03;0,12]	0,01 [0,01;0,01]	0,44 [0,29;0,70]
2 месяца	0,13 [0,11;0,34]	0,07 [0,06;0,15]	0,05 [0,03;0,11]	0,01 [0,001;0,01]	0,24 [0,21;0,60]*
р (7-10 дней и 1 мес)	р=0,62	р=0,45	р=0,17	р=0,1	р=0,25
р (7-10 дней и 2 мес)	р=0,045	р=0,85	р=0,21	р=0,1	р=0,045
р (2 мес и 1 мес)	р=0,37	р=0,31	р=0,79	р=0,41	р=0,54

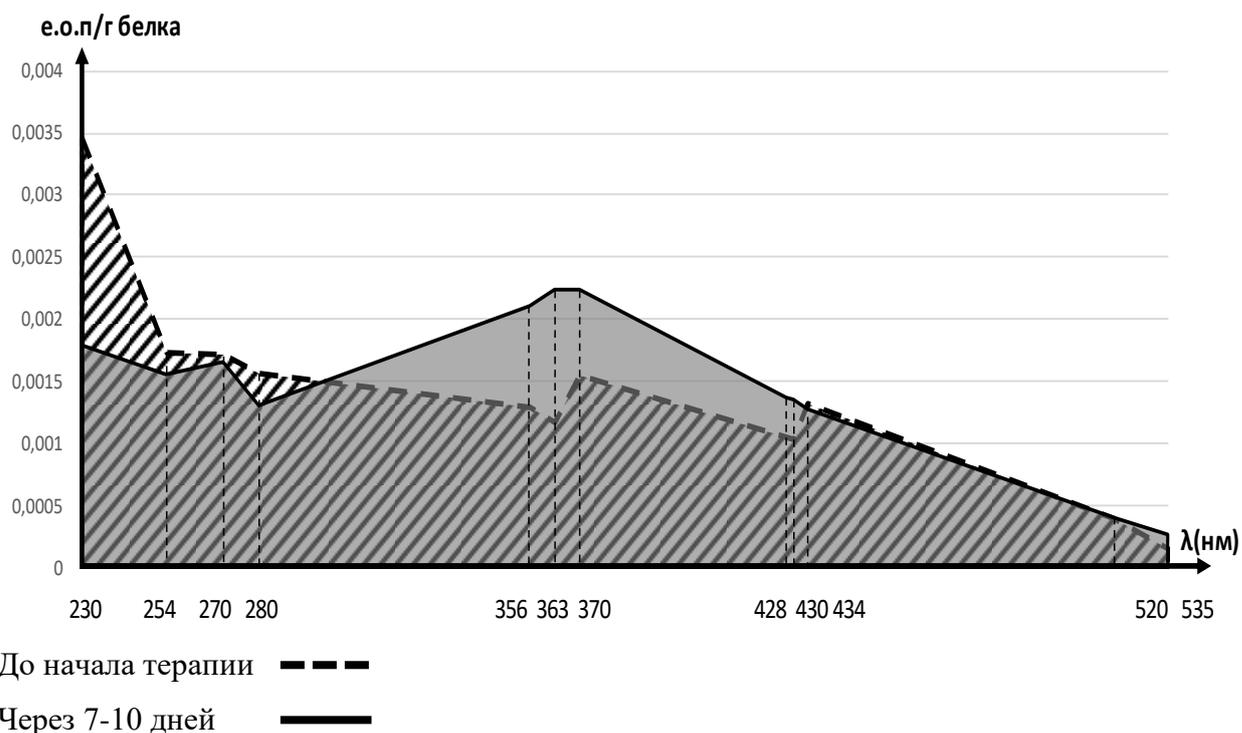


Рисунок 29 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней

Таблица 26 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,23 [0,21;0,31]	0,09 [0,05;0,15]	0,07 [0,03;0,16]	0,01 [0,00;0,02]	0,54 [0,28;0,66]
7-10 дней	0,20 [0,16;0,34]	0,11 [0,05;0,13]	0,07 [0,04;0,11]	0,01 [0,00;0,01]	0,40 [0,28;0,55]
	p=0,32	p=1,0	p=1,0	p=0,69	p=0,33

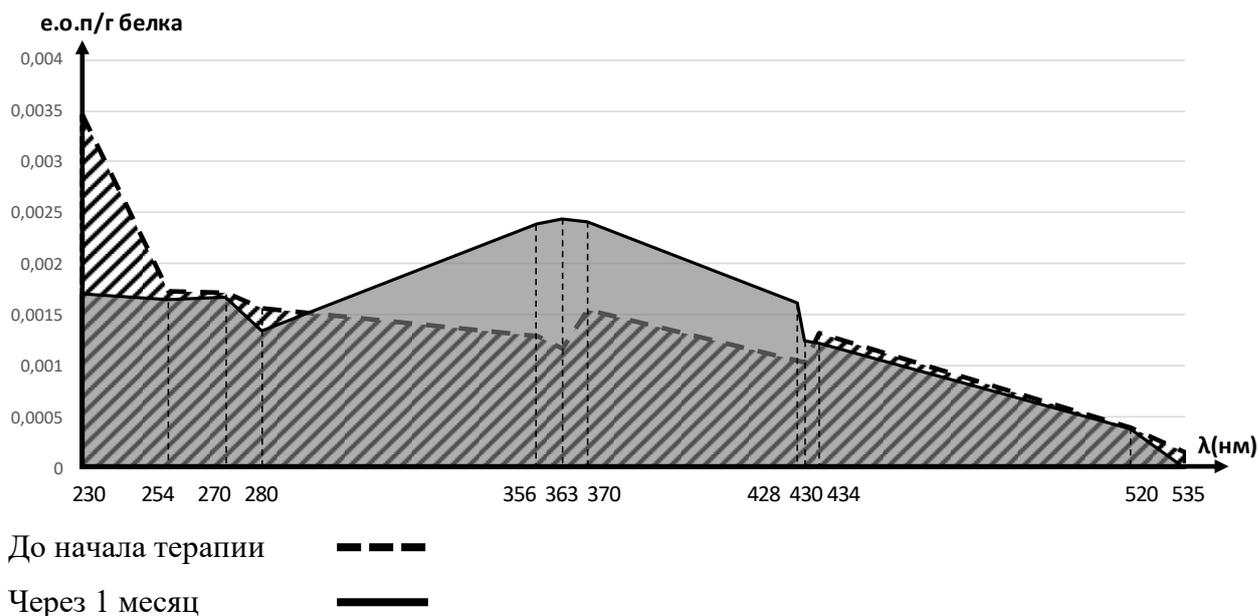


Рисунок 30 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 1 месяц

Таблица 27 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 1 месяц

	АДФГ нейтрального характера	КДФГ нейтрального характера	АДФГ основного характера	КДФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,23 [0,21;0,31]	0,09 [0,05;0,15]	0,07 [0,03;0,16]	0,01 [0,00;0,02]	0,54 [0,28;0,66]
1 месяц	0,24 [0,17;0,33]	0,14 [0,05;0,15]	0,10 [0,03;0,13]	0,01 [0,00;0,01]	0,49 [0,31;0,58]
	p=0,78	p=0,65	p=0,95	p=0,41	p=0,71

Прием препарата сульфат железа (II) в течение 2 месяцев не оказал влияния на металл-зависимую ОМБ (рис. 31).

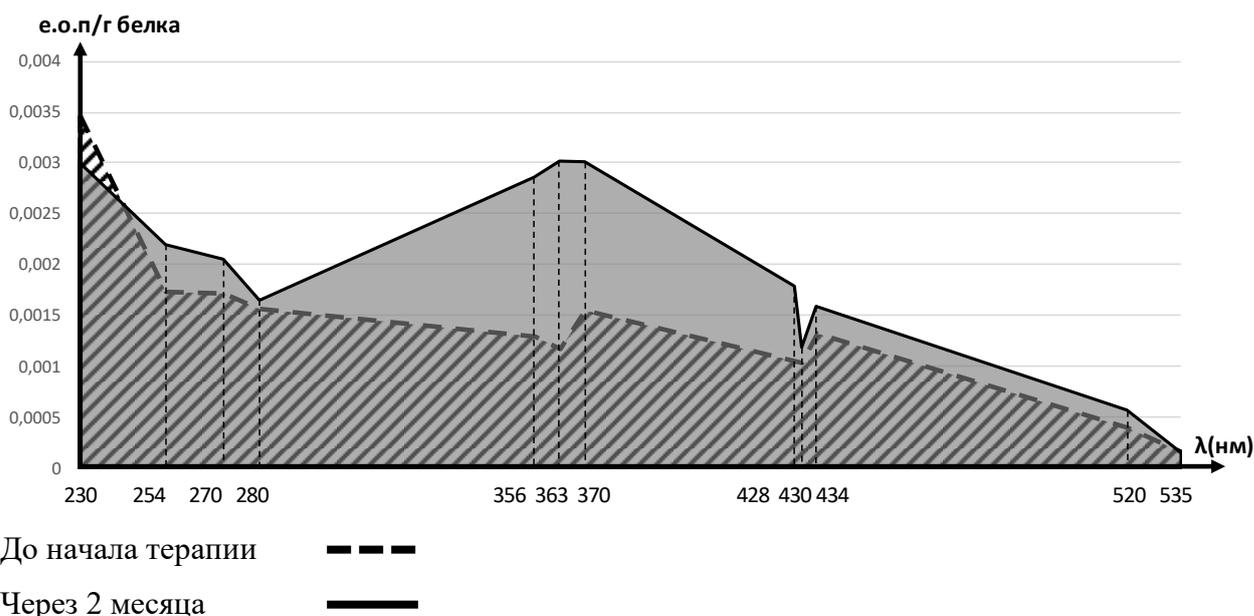


Рисунок 31 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 2 месяца

Содержание АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера, значение общей площади под кривой в группе пациентов, принимавших сульфата железа (II) 2 месяца статистически значимо не отличается от показателей до начала терапии (табл. 28).

Таблица 28 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до начала терапии и пациентов, получавших сульфата железа (II) 2 месяца

	АДНФГ нейтрального характера	КДНФГ нейтрального характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
До начала терапии	0,23 [0,21;0,31]	0,09 [0,05;0,15]	0,07 [0,03;0,16]	0,01 [0,00;0,02]	0,54 [0,28;0,66]
2 месяца	0,31 [0,21;0,74]	0,16 [0,09;0,17]	0,12 [0,06;0,13]	0,01 [0,01;0,03]	0,79 [0,50;0,96]
	p=0,51	p=0,31	p=0,42	p=0,67	p=0,28

Общая площадь под кривой спектра поглощения продуктов ОМБ, площадь под кривой АДНФГ и КДНФГ нейтрального и основного характера статистически значимо не отличается между экспериментальными группами 7-10 дней и 1 месяц, 7-10 дней и 2 месяца, 1 месяц и 2 месяца приема сульфата железа (II) (рис. 32, табл. 29).

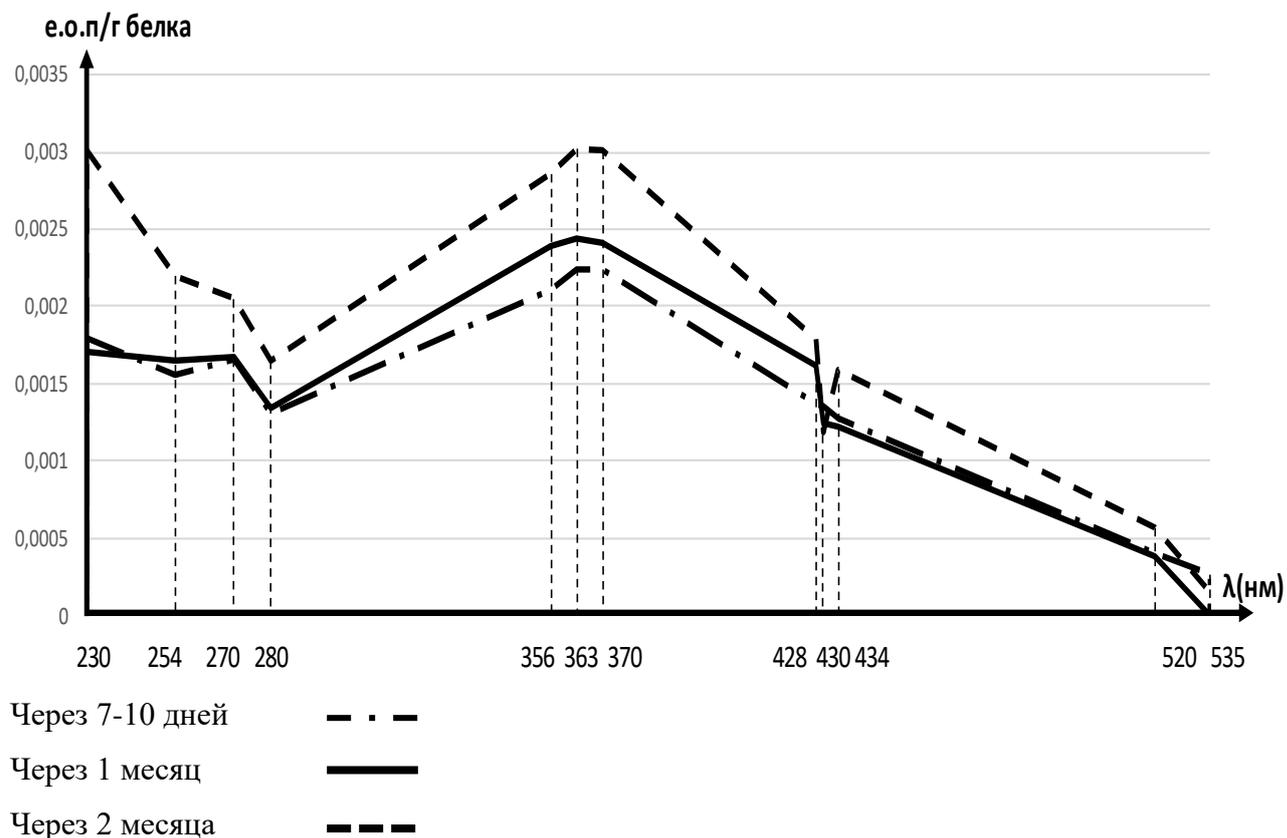


Рисунок 32 – Спектр поглощения металл-зависимой ОМБ пациентов до терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней, 1 и 2 месяца

Таблица 29 – Сравнительный анализ металл-зависимой ОМБ пациентов до терапии и пациентов, получавших сульфат железа (II) 7-10 дней, 1 и 2 месяца

	АДНФГ нейтральног о характера	КДНФГ нейтральног о характера	АДНФГ основного характера	КДНФГ основного характера	ОМБ общая
7-10 дней	0,20 [0,16;0,34]	0,11 [0,05;0,13]	0,07 [0,04;0,11]	0,01 [0,00;0,01]	0,40 [0,28;0,55]
1 месяц	0,24 [0,17;0,33]	0,14 [0,05;0,15]	0,10 [0,03;0,13]	0,01 [0,00;0,01]	0,49 [0,31;0,58]
2 месяц а	0,31 [0,21;0,74]	0,16 [0,09;0,17]	0,12[0,06;0,13]	0,01 [0,01;0,03]	0,79 [0,50;0,96]
р (7-10 дней и 1 мес)	р=0,55	р=0,54	р=0,62	р=0,72	р=0,52
р (7-10 дней и 2 мес)	р=0,29	р=0,29	р=0,29	р=0,51	р=0,11
р (2 мес и 1 мес)	р=0,51	р=0,31	р=0,53	р=0,26	р=0,23

Оценка резервно-адаптационного потенциала белков плазмы пациентов до и после лечения железа (III) гидроксид полимальтозатом и препаратом сульфата железа (II)

Для оценки восстановительной способности организма на фоне оксидативного стресса мы так же определяли РАП. Через 7-10 дней и 1 месяц

приема препарата железа (III) гидроксид полимальтозата РАП увеличивается, что связано с обновлением белкового состава (рис. 33, табл. 29).

Через 7-10 дней и 1 месяц приема препарата сульфата железа (II) РАП уменьшался. Ко второму месяцу лечения отмечается восстановление исходных показателей (рис. 34, табл. 30).

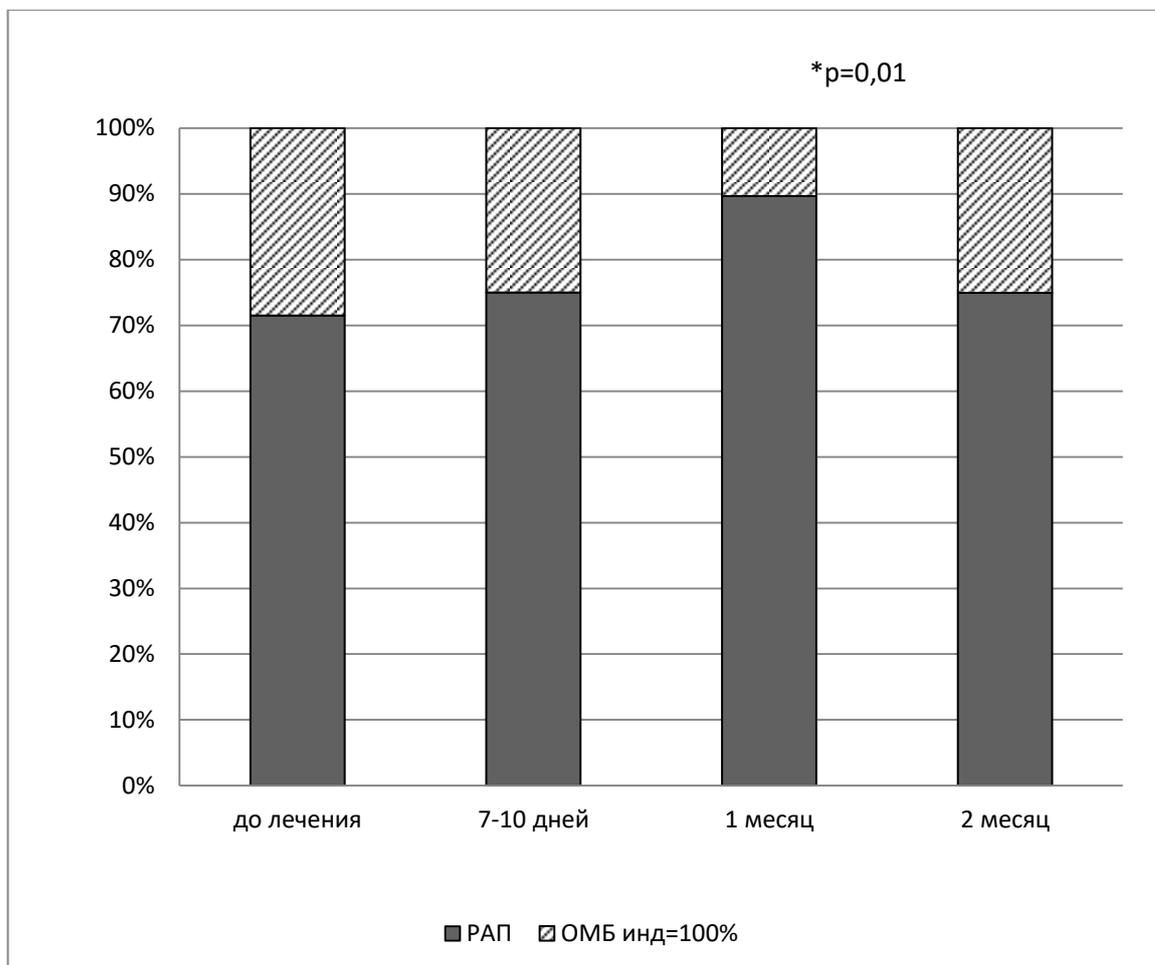


Рисунок 33 – Состояние резервно-адаптационного потенциала динитрофенилгидразонов при приеме железа (III) гидроксид полимальтозата

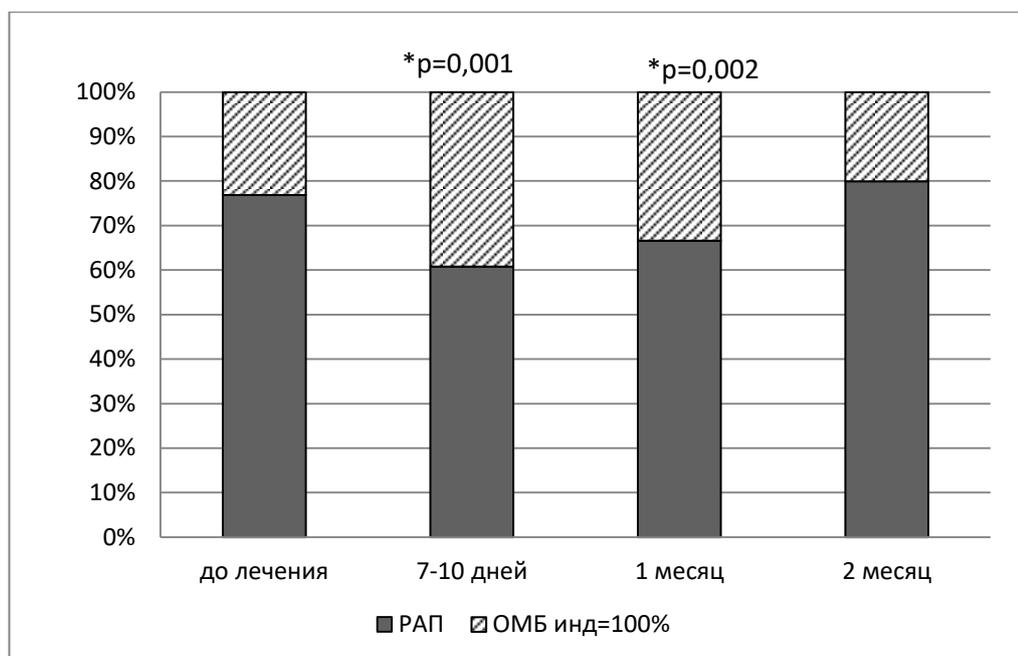


Рисунок 34 – Состояние резервно-адаптационного потенциала динитрофенилгидразонов при приеме сульфата железа (II)

Таблица 30 – Оценка резервно-адаптационного потенциала белков плазмы пациентов до и после лечения железа (III) гидроксид полимальтозатом и препаратом сульфата железа (II)

	Железа (III) гидроксид полимальтозат, %	Сульфат железа (II), %
Показатели до лечения	71,51[55,72;83,29]	76,84[73,45;83,78]
7-10 дней	75,01 [69,82;78,38]	60,80[50,32;77,89]* p=0,001
1 месяц	89,68[87,82;90,66]* p=0,01	66,60[49,14;73,70]* p=0,002
2 месяца	74,96 [54,96;83,73]	79,98[60,40;85,58]* p=0,015

Примечание: * - статистически значимые отличия от показателей до лечения (p≤0,05)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В России существует ряд проблем, связанных с диагностикой, лечением и профилактикой ДЖ: недостаточный учет пациентов с ЖДА, медленное внедрение в клиническую практику современных информативных лабораторных тестов для диагностики ДЖ (ФС, растворимый трансферриновый рецептор, гепцидин), несоблюдение тактики ведения пациентов согласно национальным клиническим рекомендациям (у большинства пациентов пероральная ферротерапия завершается после нормализации уровня Hb в ОАК, неудовлетворительные результаты лечения и профилактики ЖДА. Данные факты приводят к высокой распространенности анемии у детей [82].

В настоящий момент накоплены данные по распространённости анемии среди населения различных регионов мира. Большинство авторов указывают на высокую распространённость ЛДЖ и ЖДА на территории РФ. Нами был проведён ретроспективный анализ данных обследования 260 детей и подростков в возрасте от 1 года до 15 лет включительно, направленный на выявление распространённости ЛДЖ и ЖДА в городе Рязани и Рязанской области. ЖДА в г Рязань составила 7,4%, распространённость ЛДЖ 18,8%, в районах Рязанской области 10,8%, и 23,9% соответственно. Наши результаты сопоставимы с данными о распространённости ДЖ других авторов. По данным В.В. Городецкого и О.В. Годулян, в настоящее время в России ДЖ регистрируются у 30-75% детей [6]. ЖДА отмечена у 6-40% детей в зависимости от территории проживания [16]. В целом региональные статистические данные по распространённости ДЖ в России подвержены большим колебаниям. Наивысшая распространённость ДЖ выявлена на территориях Северного Кавказа, Восточной Сибири и Севера, где ЛДЖ встречается у 50-60% детей [6]. Наименьший уровень распространённости ДЖ зафиксирован в европейской части России: г. Москва и Санкт-Петербург, Калининградская, Московская, Ростовская, Тульская, Нижегородская области, Ставропольский и Приморский края [36]. По данным,

представленным И.Н. Юнусовой, распространенность ЖДА у детей до 15 лет г. Махачкала Республики Дагестан колеблется в диапазоне от 36,5 до 61,7% в зависимости от района города, а усредненный показатель составляет 43,0% детей [47]. По данным, полученным А.П. Боброс, частота анемий у детей до 14 лет в Республике Саха составляет 26,7%. Распространённость гипохромных анемий составляет 91,2 на 1000 детей до 3 лет, 62,6 на 1000 детей 4-7 лет, 35,5 на 1000 детей 7-14 лет [2]. По данным, опубликованным Р.А. Жетишевым и др., распространённость гипохромных анемий у детей первого года жизни г. Нальчик Республики Кабардино-Балкария за 2008-2010 гг. варьировала от 3,32 до 6,25% [10]. И.С. Тарасова изучала распространённость ЖДС у подростков г. Москвы. Были установлены гендерные различия в структуре ЖДС: ЖДА была выявлена у 2,7% юношей и 9% девушек, ЛДЖ – у 2,1% и 7,3% соответственно [43]. В Самарской области распространённость анемии у детей в 2005 году составила 2835,97, в 2008 году – 2438,05 на 100 тысяч детского населения, в Пермском крае - 2570 в 2006 году, в 2011 году - 2890 на 100 тысяч детского населения [23, 30]. По данным И.Е. Ивановой и М.С. Агандеевой, распространённость гипохромных анемий у детей раннего возраста в г. Чебоксары достигает 150,8 на 1000 детей [17]. Также было показано, что 95,3% гипохромных анемий имели железодефицитный характер. Представленные данные подчеркивают актуальность проблемы ДЖ у детей в России.

С учётом хорошей изученности причин возникновения, механизмов развития заболевания, факторов риска ДЖ, большого выбора препаратов с доказанной эффективностью для лечения анемий, создаётся мнимое впечатление о решении данной проблемы. Для борьбы с проблемой анемии в мире в 2012 году Всемирной ассамблеей здравоохранения был одобрен план по улучшению питания матерей и детей грудного и раннего возраста, а также поставлены глобальные цели, благодаря которым количество детей и женщин, страдающих анемией к 2025 году должно снизиться на 50% [84].

Согласно современным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ЖДА у детей и подростков для подтверждения диагноза, и, соответственно, для назначения адекватной терапии помимо основных гематологических показателей необходимо определить ФС [84]. На основании анализа данных, полученных из амбулаторных карт пациентов, обратившихся для консультации в НКЦ ГОИ РязГМУ Минздрава России, можно сделать заключение, что в подавляющем количестве случаев врачами первичного звена диагноз ЖДА был выставлен, основываясь только на показателях ОАК. В рутинной клинической практике допускается постановка диагноза ЖДА только по результатам ОАК с последующим назначением перорального препарата железа и обязательным контролем эффективности лечения через 1 месяц терапии. По нашему мнению, такой подход должен использоваться, только при первично выявленной анемии у ребёнка в поликлинических учреждениях без возможности определения дополнительных показателей обмена железа. В диагностически сложных случаях, резистентности к проводимой ферротерапии необходимо полное лабораторное обследование пациента с использованием анализа крови на ФС, биохимических анализов (ОЖСС, ЖС, НТЖ) и при необходимости других лабораторных тестов (ЭПО, сТФР).

В проведенном нами исследовании диагноз у всех пациентов был верифицирован с использованием комплекса диагностических тестов, включавших гемограмму с эритроцитарными индексами, биохимические показатели (СЖ, ОЖСС и СРБ), уровень ФС.

Вопрос выбора препарата для стартовой терапии у детей различных возрастов остаётся актуальным и вызывает ряд дискуссий среди врачей разных специальностей. Педиатры и акушеры-гинекологи отдают предпочтение препаратам железа (III) гидроксид полимальтозата. Гематологи чаще используют сульфат железа (II). Исследования по сравнительной эффективности и безопасности препаратов железа при лечении ЖДА противоречивы. Ряд авторов высказывают диаметрально противоположные

суждения по эффективности препаратов двух- и трёхвалентного железа. Данные большинства проведённых работ указывают на более высокую эффективность применения препаратов сульфата железа (II), но с более выраженными НЯ по сравнению с препаратами трёхвалентного железа.

В результате проведённого нами клинического исследования, получены данные по сравнительной эффективности препаратов сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата у детей с ЖДА. Оба препарата оказались эффективными в лечении ЖДА - прирост концентрации Нв составил 10 г/л и более через 1 мес. терапии. Однако время, затраченное на восстановление основных гематологических показателей, оказалось более длительным при использовании в качестве терапии ЖДА препарата железа (III) гидроксид полимальтозата, а средняя концентрация ФС при использовании сульфата железа (II) была больше, чем у детей, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат: 22,6 [14,95; 27,35] мкг/л против 11,65 [8,25; 15,68] мкг/л соответственно ($p=0,0085$) (рис.12)).

Схожие данные были получены в исследовании F.A. Haliotis, которое показало, что применение препаратов Fe^{2+} оказывает более быстрый и выраженный эффект по сравнению с препаратами Fe^{3+} [89]. J. M. Powers при сравнении эффективности сульфата железа (II) и полисахаридного комплекса железа (III) у детей раннего возраста ($n=80$) показал более высокую эффективность сульфата железа (II): средний уровень Нв увеличился с 79 до 119 г/л в группе сульфата железа (II) и с 77 до 111 г/л в группе полисахаридного комплекса железа (III). Средний уровень ФС крови увеличился с 3,0 до 15,6 мкг/л (сульфат железа II) против подъёма с 2,0 до 7,5 мкг/л (полисахаридный комплекс железа III) в течение 12 недель [136].

S. Palacios представил клинический обзор, проанализировав многочисленные исследования, и сделал вывод, что соли железа (II) являются препаратами выбора при лечении ЖДА, которые обладают высокой эффективностью, достаточной переносимостью и низкой стоимостью [133].

Обзор Канадского агентства по лекарствам и технологиям в здравоохранении указывает на то, что, в целом, пероральные препараты ГПК железа (III) не имеют преимуществ перед традиционным использованием солевых препаратов железа для лечения ЖДА [127].

P. Jacobs et al. в исследованиях 1979, 1984, 1993 и 2000 годов показал, что биодоступность сульфата железа и железа в форме полимальтозного комплекса сопоставима в стандартных суточных дозировках, абсорбция препарата Fe^{3+} чуть ниже, чем препарата Fe^{2+} . Схожие выводы можно сделать, проанализировав работы R.J. Langstaff (1993), L. Saha et al. (2007), R. Ortiz et al. (2011).

Приблизительно одинаковую эффективность препаратов Fe^{3+} и Fe^{2+} в лечении и профилактике ЖДА показали J. Murahovschi et al. (1987), L. Jaber (2010), B. Yasa et al. (2011), B.J. Schmidt et al. (1985).

Е.Б. Мачнева (2016) в своей диссертационной работе показала, что препараты на основе Fe^{3+} восстанавливают концентрацию гемоглобина (Hb) и запасы железа в организме детей с ЖДА быстрее, по сравнению с препаратами Fe^{2+} . В группах железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) показатели Hb до начала терапии составили $97,8 \pm 11,9$ г/л и $100,2 \pm 10,4$ г/л соответственно. К концу 4-й недели лечения – $119,9 \pm 14,5$ и $115,9 \pm 16,1$ г/л соответственно. В группах железа (III) гидроксид полимальтозата и сульфата железа (II) показатели ФС при ЖДА I степени до начала терапии составили $4,2 \pm 3,1$ мкг/л и $5,6 \pm 3,3$ мкг/л соответственно. К концу проводимой терапии – $26,7 \pm 18,7$ мкг/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата и $19,5 \pm 8,4$ мкг/л в группе сульфата железа (II). Аналогичная тенденция отмечена и при ЖДА II и III степени. Все полученные показатели статистически значимо отличались от данных, полученных перед началом терапии [28].

Наиболее трудным при лечении ЖДА остается вопрос оценки сравнительной токсичности пероральных препаратов железа. В

подавляющем большинстве случаев оценка токсичности проводится по количеству наблюдаемых нежелательных НЯ со стороны ЖКТ.

Количество НЯ, наблюдаемых нами в ходе исследования, подтвердило данные авторов зарубежных и отечественных работ по данной тематике. Препараты сульфата железа (II) оказывают более выраженное токсическое действие на слизистую желудка и вызывают большее количество НЯ со стороны ЖКТ. Согласно полученным нами данным НЯ были отмечены у 48,4% детей, принимавших сульфат железа (II) и у 16,13% детей, получавших железо (III) гидроксид полимальтозат ($p=0,0053$).

В исследовании В. Yasa (2011) желудочно-кишечные НЯ наблюдали у 26,9% пациентов на фоне приёма ГПК железа (III) и у 50,9% пациентов на фоне приёма сульфата железа (II) ($p=0,012$). В исследовании Е.Б. Мачневой (2016) отмечено меньшее количество НЯ на фоне терапии ГПК железа (III) по сравнению с препаратами, содержащими Fe^{2+} . Однако, эти показатели оказались статистически незначимыми (6,6% в группе ГПК железа (III) и 16,5% в группе сульфата железа (II) ($p=0,228$) [28].

J. Murahovschi et al. (1987) проводили сравнительную оценку безопасности препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} у детей с ДЖ в период реконвалесценции острых респираторных заболеваний. В исследование были включены 49 детей в возрасте от 6 месяцев до 3,5 лет. Хорошая переносимость препаратов железа наблюдалась у 88% пациентов, получавших препарат Fe^{3+} и у 66% пациентов, получавших препарат Fe^{2+} .

L. Jaber et al. (2010) сравнили эффективность препаратов Fe^{2+} и Fe^{3+} для профилактики развития ЖДА в детском возрасте. Авторы показали, что оба препарата предотвращают развитие ЖДА. Препараты Fe^{2+} являются более эффективными, но вызывают большее количество НЯ, которые наблюдались у 47% и 25% детей соответственно.

Сравнимое количество НЯ в своих работах наблюдали Jacobs et al. в исследовании 1979 и 1984 года, а также в исследованиях 1993 и 2000 гг.

Схожие выводы можно сделать, проанализировав работы R.J. Langstaff (1993), L. Saha et al. (2007), R. Ortiz et al. (2011) и B.J. Schmidt et al. (1985).

Учитывая сведения об усилении образования продуктов ОМБ на фоне пероральной ферротерапии, а также факт использования большинством авторов определения количества НЯ для оценки токсичности препаратов железа, нами впервые оценён риск возможных НЯ с помощью метода комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков [123].

Анализ полученных данных показал, что токсичность препаратов на основе сульфата железа (II) оказалась выше препаратов на основе ГПК железа (III). При этом резкое повышение количества продуктов ОМБ при приёме препарата сульфата железа (II) является кратковременным и нормализуется при дальнейшем приёме препарата железа. Уменьшение продуктов ОМБ, а, следовательно, и их токсичного эффекта, обусловлено увеличением резервно-адаптационного потенциала организма на фоне проводимой терапии.

Более высокая эффективность сульфата железа (II), в частности, по способности восстанавливать запасы железа в депо, является поводом для предпочтительного использования солевых препаратов железа (II) в стартовой терапии ЖДА. Однако, сравнительно более высокая токсичность препаратов сульфата железа (II), по сравнению с ГПК железа (III) - количество НЯ и ОМБ при относительно одинаковой способности повышать концентрацию Нв через 3 месяца терапии позволяет рекомендовать препараты ГПК железа (III) при ЖДА у детей раннего возраста и беременных, поскольку токсичность препаратов железа в этих группах пациентов представляется нежелательной с этической точки зрения.

ВЫВОДЫ

1. Ретроспективный анализ лабораторного обследования 260 детей в возрасте от 1 года до 15 лет, включавшего гемограмму, комплекс биохимических тестов и ферритин сыворотки установил высокую распространенность ЖДА и ЛДЖ на территории города Рязани (7,4% и 18,8%) и Рязанской области (10,8% и 23,9%).
2. Отмеченное повышение концентрации Нв на 10 г/л и более в обеих группах исследования через 1 месяц терапии пероральными препаратами железа свидетельствует об эффективности и сульфата железа (II) и железа (III) гидроксид полимальтозата при лечении ЖДА у детей. Целевой уровень Нв был достигнут в обеих группах через 3 месяца лечения, однако был выше при использовании сульфата железа (II) (через 1 месяц пероральной ферротерапии $115,35 \pm 9,47$ г/л и $106,52 \pm 12,30$ г/л соответственно ($p=0,008$), через 2 месяца $124,80 \pm 10,97$ г/л против $116,83 \pm 10,15$ г/л ($p=0,019$), через 3 месяца лечения - $130,33 \pm 8,41$ г/л в группе сульфата железа (II) против $125,07 \pm 8,10$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата ($p=0,092$)). Статистически значимых различий MCV через 3 месяца терапии в исследуемых группах найдено не было ($77,58 \pm 5,66$ г/л в группе сульфата железа (II) против $75,96 \pm 6,68$ г/л в группе железа (III) гидроксид полимальтозата, $p=0,49$)
3. Концентрация ферритина сыворотки через 3 месяца терапии у пациентов, получавших сульфата железа (II), оказалась статистически более значимой, чем у детей, принимавших железа (III) гидроксид полимальтозат: $22,6 [14,95; 27,35]$ мкг/л против $11,65 [8,25; 15,68]$ мкг/л соответственно, $p=0,0085$.
4. Неблагоприятные явления чаще наблюдались у пациентов, получавших сульфат железа (II), чем железа (III) гидроксид полимальтозат: 48,4% и 16,13% соответственно, $p=0,0053$.

5. На основании полученных нами результатов, и сульфат железа (II), и железа (III) гидроксид полимальтозат приводят к развитию окислительного стресса, который достоверно более выражен при использовании сульфата железа (II). Препараты на основе железа (III) гидроксид полимальтозата, незначительно увеличивают продукцию свободных радикалов, не оказывая выраженного токсического действия за счёт увеличения резервно-адаптационного потенциала в условиях возрастающей генерации антиоксидантов.

6. Учитывая сравнимую эффективность, но более выраженные токсические свойства сульфата железа (II) по данным количества НЯ и данным оценки продуктов окислительной модификации белков, применение железа (III) гидроксид полимальтозата является предпочтительным для стартовой терапии ЖДА у детей, поскольку сравнительно более высокая токсичность сульфата железа (II) у них представляется нежелательной с этической точки зрения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая высокую распространённость ДЖ у детей целесообразно усилить работу участковых педиатров по проведению скрининга на ферритин сыворотки у детей групп риска с обязательным включением часто и длительно болеющих детей и девочек-подростков в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ЖДА. Своевременная диагностика ДЖ и необходимая ферропрофилактика в группах риска способствуют снижению риска развития анемии.
2. Учитывая сравнимую эффективность, но более выраженные токсические свойства сульфата железа (II) на основании оценки продуктов окислительной модификации белков и количества НЯ, применение железа (III) гидроксид полимальтозата является предпочтительным для стартовой терапии у детей с ЖДА.
3. После нормализации концентрации Нв на фоне пероральной ферротерапии необходимо продолжать лечение препаратами железа (в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями до 3 месяцев при легкой, 4,5 мес. при среднетяжелой и 6 мес. при тяжелой ЖДА), поскольку насыщение запасов железа в депо происходит гораздо медленнее, чем повышение Нв.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Полученные в исследовании результаты свидетельствуют о большой распространённости ЛДЖ и ЖДА у детей раннего возраста и подростков. Диспансерное обследование, проведённое в данной диссертационной работе, не смогло учесть всех детей с ЛДЖ и ЖДА.

С учётом длительности проводимой пероральной ферротерапии при ЖДА, которая может длиться до 6-и месяцев и более, достаточно значимы перспективы качественной и количественной оценки продуктов ОМБ на более поздних сроках лечения на фоне лечения ЖДА у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АДЖ – абсолютный дефицит железа
- АФА – активная форма азота
- АФК – активная форма кислорода
- АХБ – анемия хронических болезней
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГПК – гидроксид полимальтозный комплекс
- ДЖ – дефицит железа
- ДИ – доверительный интервал
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ЖДС – железодефицитные синдромы
- ЖДЭ – железодефицитный эритропоэз
- ИЧР – индекс человеческого развития
- ЛДЖ – латентный дефицит железа
- НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
- НЯ – нежелательные явления
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
- ОМБ – окислительная модификация белков
- РАП – резервно-адаптационный потенциал
- СЖ – сывороточное железо
- СРБ – С-реактивный белок
- сТФР – сывороточный трансферриновый рецептор
- ФС – ферритин сыворотки
- ЦП – цветовой показатель
- ЧБД – часто болеющие дети
- ЭККП - эритроидные костномозговые клетки предшественники
- ЭПО – эритропоэтин
- ЭСП – эритропоэзстимулирующие препараты
- Нв – гемоглобин

HIF – гипоксией индуцированный фактор

Ht – гематокрит

IL-6 – интерлейкин-6

MCH – mean cell hemoglobin (среднее содержание гемоглобина в эритроците)

MCHC – mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация гемоглобина в эритроците)

MCV – mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)

RBC – red blood cells (количество эритроцитов)

RDW – red cell distribution width (ширина распределения эритроцитов по объему)

Ret – ретикулоциты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балашова, Е. А. Современные подходы к диагностике железодефицитной анемии у детей / Е. А. Балашова, Л. И. Мазур. – Текст : непосредственный // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – Т. 60, № 4. – С. 31-36.
2. Боброс А. П. Факторы риска развития анемии у детей Республики Саха (Якутия) : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореф. дис. канд. мед. наук / Боброс Анна Петровна. – Москва, 2005. – 24 с. – Текст : непосредственный.
3. Ведунова, М. В. Влияние низких терапевтических доз озона на уровень окислительной модификации белков при метаболическом синдроме / М. В. Ведунова, А. И. Сазанов, К. Н. Конторщикова – Текст : непосредственный // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. - 2010. - № 2 (2). - С. 504-507.
4. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых / А. И. Парфенов, И. В. Маев, А. А. Баранов [и др.]. – Текст : непосредственный // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 661-688.
5. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа / А. А. Левина, Т. В. Казюкова, Н. В. Цветаева [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2008. – Т. 87, № 1. – С. 67-74.
6. Городецкий, В. В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: лечение и диагностика / В. В. Городецкий, О. В. Годулян – Текст : непосредственный // М.: Медпрактика-М. – 2008. – С. 1–27.
7. Дворецкий, Л. И. Сульфат железа в лечении железодефицитной анемии: позиции сохраняются / Л. И. Дворецкий – Текст : непосредственный // Терапевтический архив (архив до 2018 г.). – 2017. – Т. 89, № 10. – С. 108-112.

8. Демихов, В. Г. Патогенез и лечение анемий беременных / В. Г. Демихов, Е. Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев. – Москва: Практическая медицина, 2015. – 224 с. – Текст : непосредственный.
9. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей первого года жизни / Р. А. Жетишев, Д. Р. Архестова, И. С. Жетишева [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – № 1. – С. 48-53.
10. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей первого года жизни / Р.А. Жетишев, Д.Р. Архестова, И.С. Жетишев [и др.]. – Текст : непосредственный // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 89-94.
11. Дианов, М. А. Здоровоохранение в России / М. А. Дианова, С. Ю. Никитин. – Текст : непосредственный. – Москва: Росстат, 2015. –174 с.
12. Дубинина, Е. Е. Окислительная модификация протеинов, ее роль при патологических состояниях / Е. Е. Дубинина, А. В. Пустыгина. – Текст : непосредственный // Укр. біохім. журн. - 2008. - Т. 80, № 6. - С. 5-18.
13. Дубинина, Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты / Е. Е. Дубинина. - СПб.: Издательство «Медицинская пресса», 2006. - 400 с. – Текст : непосредственный.
14. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, клинические проявления и возможные причины / И. С. Тарасова, В. М. Чернов, М. В. Красильникова [и др.]. – Текст : непосредственный // Гематология и трансфузиология. – 2006. – Т. 51, № 3. – С. 32-37.
15. Занозина, О. В. Возможности коррекции окислительного стресса у больных сахарным диабетом с помощью дибикора / О. В. Занозина – Текст : непосредственный // Фарматека. - 2010. - № 16. - С. 51-54.
16. Захарова, И. Н. Коррекция дефицита железа: исторические и современные аспекты / И. Н. Захарова, Е. Б. Мачнева – Текст :

непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – Т. 9, № 4. – С. 2-7.

17. Иванова, И. Е. Частота и факторы риска развития железодефицитных анемий у детей раннего возраста в городе Чебоксары / И. Е. Иванова, М. С. Агандеева, В. А. Родионов – Текст : непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – № 7 (92). – С. 96-99.

18. Исмаилова, Ж. Г. Окислительная модификация белков плазмы крови при гипотермии на фоне введения даларгина : специальность 03.00.04 «Биохимия» : автореф. дис. канд. биол. наук / Исмаилова Жамила Грамидиновна. – Махачкала, 2004. – 22 с. – Текст : непосредственный.

19. Казюкова, Т. В. Возрастные особенности метаболизма железа у детей и подростков в норме и патологии : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореф. дис. д-ра мед. наук / Казюкова Тамара Васильевна ; Москва, 2009. – 50 с. – Текст : непосредственный.

20. Кириленко, Е. А. Окислительный стресс и мужская фертильность: современный взгляд на проблему / Е. А. Кириленко, В. Ф. Онопко. – Текст : непосредственный // Acta Biomedica Scientifica. – 2017. – Т. 2, № 2. – С. 114.

21. Кононова, С. В. Фармакоэкономический анализ применения препаратов железа для лечения железодефицитной анемии у детей / С. В. Кононова, Л. В. Ловцова, И. А. Зуева – Текст : непосредственный // Мед. альманах. – 2010. – № 4. – С. 56-60.

22. Копытова, Т. В. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации / Т. В. Копытова, О. Н. Дмитриева, Л. Н. Химкина, Г. А. Пантелеева – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 6. – С. 25-29.

23. Кудрина, Н. В. Мониторинг качества и безопасности пищевых продуктов и здоровья населения в Самарской области / Н. В. Кудрина, Н. Ю. Афанасьева – Текст : непосредственный // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2010. – Т. 12(1), № 6. – С. 1564-1566.

24. Лушак, В. И. Свободнорадикальное окисление белков и его связь с функциональным состоянием организма / В. И. Лушак – Текст : непосредственный // Биохимия. - 2007. - Т. 72, вып. 8. - С. 995-1017.
25. Мавлянов, И. Р. Анализ современных представлений о формировании критических периодов при возникновении железодефицитных анемий, фармакологические и клинико-экономические аспекты применения ферропрепаратов (обзор) / И. Р. Мавлянов, Г. Ж. Жарылкасынова, Г. С. Ходжиева, Р. У. Юлдашова – Текст : непосредственный // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 1, № 3 (22). – С. 18-28.
26. Маев, И. В. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* у пациентов с железодефицитной анемией: особенности комплексного подхода к терапии / И. В. Маев, С.А. Кочетов – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. Т. 26, № 1. – С 29-36.
27. Масликова, Г. В. Железодефицитные состояния у подростков: подходы к диагностике, профилактике и лечению / Г. В. Масликова, Т.А. Бокова. – Текст : непосредственный // Поликлиника. – 2014. – Т. 1, № 5. – С. 56-58.
28. Мачнева, Е. Б. Оптимизация диагностики и контроля эффективности терапии железодефицитных состояний у детей : специальность 14.01.08 «Гематология и переливание крови» : автореф. дис. канд. мед. наук / Мачнева Елена Борисовна. – Москва, 2016. – 25 с. – Текст : непосредственный.
29. Никитина, Ю. В. Изменения окислительных процессов в ткани головного мозга и крови крыс в раннем онтогенезе / Ю. В. Никитина, И. В. Мухина – Текст : непосредственный // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. - 2009. - № 6 (1). - С. 124–131.
30. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Пермском крае в 2011 году: Государственный доклад. — П.: Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 2012.

31. Окислительная модификация белков плазмы крови больных психическими расстройствами (депрессия, деперсонализация) / Е. Е. Дубинина, М. Г. Морозова, Н. В. Леонова [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопр. мед.химии. - 2000. - Т. 46, вып. 4. - С. 398-409.
32. Окислительная модификация белков: окисление триптофана и образование битирозина в очищенных белках с использованием системы Фентона / Е. Е. Дубинина, С. В. Гавровская, Е. В. Кузьмич [и др.]. – Текст : непосредственный // Биохимия. - 2002. - Т. 67, вып. 3. - С. 413-421.
33. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования / Л. Е. Муравлева, В. Б. Молотов-Лучанский, Д. А. Ключев [и др.]. – Текст : непосредственный // Фундаментальные исследования. - 2010. - № 1. - С. 74-78.
34. Павлов, А. Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо / А. Д. Павлов, Е. Ф. Морщакова, А. Г. Румянцев. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 304 с. – Текст : непосредственный.
35. Патент № 2524667 Российская Федерация, МПК G01N33/52 (2006.01). Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях : № 2013102618/15 : заявл. 21.01.2013 : опубл. 27.07.2014 / Фомина М. А., Абаленихина Ю. В., Фомина Н. В., Терентьев А. А. ; заявитель Ряз. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. – 9 с. – Бюл. № 21. – Текст : непосредственный.
36. Резанова, Н. В. Региональные аспекты формирования заболеваемости анемиями детского населения России / Н. В. Резанова, Ж. В. Гудикова, И. В. Боровский – Текст : непосредственный // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – Т. 4. – С. 67–70.
37. Романцов, М. Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М. Г. Романцов, Ф. И. Ершов. – Москва : Гэотар-медиа, 2006. – 191 с. – Текст : непосредственный.

38. Румянцев, А. Г. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие / А. Г. Румянцев, И. Н. Захарова, В. М. Чернов // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 62-66.
39. Румянцев, А. Г. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии / А. Г. Румянцев, А. А. Масчан. – Москва, 2015. – 16 с. – Текст : непосредственный.
40. Состояние обмена железа у часто болеющих детей / О. В. Исакова, В. Г. Демихов, О. Н. Журина [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2014. – Т. 17, № 2. – С. 23-27.
41. Стуклов, Н. И. Гемоглобин и спорт / Н. И. Стуклов, Г. И. Козинец. – Москва: Практическая медицина, 2016. – 192 с. – Текст : непосредственный.
42. Стуклов, Н. И. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова. – Текст : непосредственный // Здоровье женщины. – 2013. – № 7. – С. 117-121.
43. Тарасова, И. С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : диссертация на соискание ученой степени д-ра медицинских наук / Тарасова Ирина Станиславовна ; ФГУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии». – Москва, 2013. – 50 с. : – Текст : непосредственный.
44. Толочко, З. С. Окислительная модификация белков в крови крыс при повреждении капсаицин-чувствительных нервов и изменении уровня оксида азота / З. С. Толочко, В. К. Спиридонов – Текст : непосредственный // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. - 2010. - Т. 96, № 1. - С. 77- 84.
45. Шумаев, К. Б. Роль динитрозильных комплексов железа в защите биомолекул и клеточных структур от окислительного, нитрозативного и карбонилового стресса : специальность 03.01.04 «Биохимия» : автореф. дис. д-ра биол. наук / Шумаев Константин Борисович. – Москва, 2010. – 50 с. – Текст : непосредственный.

46. Эрман, М. В. Железодефицитные анемии у детей / М. В. Эрман. – Текст : непосредственный // Вопросы практической педиатрии. – 2014. – № 1. – С. 75-78.
47. Юнусова, И. М. Распространенность и структура клинических форм железодефицитных анемий у детей в микрорайонах г. Махачкалы : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореф. дис. канд. мед. наук / Юнусова Индира Магомедовна. – Москва, 2002. – 25 с. – Текст : непосредственный.
48. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload / C. Pigeon, G. Ilyin, B. Courselaud [et al.]. – Text : visual // Journal of biological chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7811-7819.
49. A Study of the Oxidation-Induced Conformational and Functional Changes in Neuroserpin / A. Mohsenifar, A. S. Lotfi, B. Ranjbar [et al.]. – Text : visual // Iranian Biomedical Journal. - 2007. -Vol. 11, № 1. - P. 41-46.
50. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 / N. J. Kassebaum, J. Rashmi, N. Mohsen [et al.]. – Text : visual // Blood. – 2014. – Vol. 123, № 5. – P. 615-624.
51. Anaemia in low-income and middle-income countries / Y. Balarajan, U. Ramakrishnan, E. Ozaltin [et al.]. – Text : visual // The lancet. – 2011. – Vol. 378, №. 9809. – P. 2123-2135.
52. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology / J. W. Harper, S. F. Holleran, R. Ramakrishnan [et al.]. – Text : visual // American journal of hematology. – 2007. – Vol. 82, № 11. – P. 996-1000.
53. Anemia of chronic disease and defective erythropoietin production in patients with celiac disease / G. Bergamaschi, K. Markopoulos, R. Albertini [et al.]. – Text : visual // Haematologica. – 2008. – Vol. 93, № 12. – P. 1785-1791.
54. Association between total duration of breastfeeding and iron deficiency / J.L. Maguire [et al.]. – Text : visual // Pediatrics. – 2013. – Vol. 131, № 5. – P. 1530–1537.

55. Baker, R. D. Clinical report - diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age) / R. D. Baker, F. R. Greer. – Text : visual // *Pediatrics*. – 2010. – Vol. 126, № 5. – P. 1040-1052.
56. Baraibar, M. A. Proteomic quantification and identification of carbonylated proteins upon oxidative stress and during cellular aging / M. A. Baraibar, R. Ladouce, B. Friguet – Text : visual // *Journal of Proteomics*. - 2013. - Vol. 92. - P. 67-70.
57. Behavior of infants with iron-deficiency anemia / B. Losoff, N. K. Klein, E. C. Nelson [et al.]. – Text : visual // *Child development*. – 1998. – Vol. 69, № 1. – P. 24-36.
58. Biomarkers of Oxidative Damage in Human Disease / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini [et al.]. – Text : visual // *Clinical Chemistry*. – 2006. – Vol. 52, № 4. – P. 601–623.
59. Biomarkers of protein oxidation in human disease / A. Garcia, H. Rodriguez-Rocha, A. Pappa [et al.]. – Text : visual // *Curr Mol Med*. - 2012. - Vol. 12, № 6. - P. 681-697.
60. Buchanan, G. R. Screening for iron deficiency during early infancy: is it feasible and is it necessary? / G. R. Buchanan. – Text : visual // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 89. – P. 473-474.
61. Čolak, E. New markers of oxidative damage to macromolecules / E. Čolak. – Text : visual // *Journal of medical Biochemistry*. – 2008. – Vol. 27, №. 1. – P. 1-16.
62. Comparison of Different Iron Preparations in the Prophylaxis of Iron-deficiency Anemia / A. Aydin, E. Gur, T. Erener-Ercan [et al.]. – Text : visual // *J Pediatr Hematol Oncol*. – 2017. – Vol. 39, № 7. – P. 495-499.
63. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women / L. Saha, P. Pandhi, S. Gopalan [et al.]. – Text : visual // *Medscape General Medicine*. – 2007. – Vol. 9, № 1. – P. 1.

64. Comparison of Therapeutic Efficacy of Ferrous Ascorbate and Iron Polymaltose Complex in Iron Deficiency Anemia in Children: A Randomized Controlled Trial / P. Patil, P. Geevarghese, P. Khaire [et al.]. – Text : visual // Indian J Pediatr. – 2019. – Vol. 86, № 12. – P. 1112-1117.
65. Davies, K. J. A. Protein damage and degradation by oxygen radicals. III. Modification of secondary and tertiary structure / K. J. A. Davies, M. E. Delsignore – Text : visual // J. Biol. Chem. - 1987. - Vol. 262, № 20. - P. 9908-9913.
66. Determinants of anemia among preschool children in rural, western Kenya / E.M. Foote, K.M. Sullivan, J.R. Laird [et al.]. – Text : visual // The American journal of tropical medicine and hygiene. – 2013. – Vol. 88, № 4. – P. 757-764.
67. Determinants of anemia among young children in rural India / S. R. Pasricha, J. Black, S. Muthayya [et al.]. – Text : visual // Pediatrics. – 2010. – Vol. 126, № 1. – P. 140-149.
68. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins / R. L. Levine, D. Garland, C. N. Oliver [et al.]. – Text : visual // Methods Enzymol. - 1990. - Vol. 186. - P. 464–478.
69. Determination of Carbonyl Group Content in Plasma Proteins as a Useful Marker to Assess Impairment in Antioxidant Defense in Patients with Eales' Disease / M. Rajesh, K. N. Sulochana, K. Coral [et al.]. – Text : visual // Indian Journal of Ophthalmology. - 2004. - Vol. 52, № 2. - P. 139-144.
70. Domellöf, M. Benefits and harms of iron supplementation in iron-deficient and iron-sufficient children / M. Domellöf. – Text : visual // Importance of Growth for Health and Development. – Basel : Karger Publishers, 2010. – Vol. 65. – P.153-165.
71. Dura, T. T. Prevalence of iron deficiency in healthy 12-month-old infants / T. T. Dura, L. V. Diaz. – Text : visual // An EspPediatr. – 2002. – Vol. 57. – P. 209–214.

72. Effects of iron deficiency anemia on cognitive function in children / L. Agaoglu, O. Torun, E. Unuvar [et al.]. – Text : visual // *Arzneimittelforschung*. – 2007. – Vol. 57, № 6. – P. 426-430.
73. Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study / R. Ortiz, J. E. Toblli, J. D. Romero [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. – 2011. – Vol. 24, № 11. – P. 1347-1352.
74. Electron paramagnetic resonance detection of free tyrosyl radical generated by myeloperoxidase, lactoperoxidase, and horseradish peroxidase / M. L. McCormick, J. P. Gaut, T. S. Lin [et al.]. – Text : visual // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273. – P. 32030-32037.
75. Feeding and nutrition of infants and young children : Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries / K. F. Michaelsen, L. Weaver, F. Branca [et al.]. – 2000. – № 87. – 288 p. – (WHO Regional Publications, European Series). – Text : electronic. – URL: https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0004/98302/WS_115_2000FE.pdf (дата обращения 1 декабря 2019 года).
76. Feeney, M. B. Tyrosine modifications in aging / M. B. Feeney, C. Schöneich. – Text : visual // *Antioxid Redox Signal*. – 2012. – Vol. 17, № 11. – P. 1571-1579.
77. Finch, C. Regulators of iron balance in human / C. Finch. – Text : visual // *Blood*. – 1994. – Vol. 84. – P. 1967–1702.
78. Ganz, T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation / T. Ganz. – Text : visual // *Blood*. – 2003. – Vol. 102, № 3. – P. 783-788.
79. Giacco, F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee. – Text : visual // *Circulation research*. – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 1058-1070.

80. Global health estimates 2014 summary tables: deaths by cause, age and sex, by WHO region, 2000–2012. – Geneva: World Health Organization, 2014. – Text : electronic. – URL: [https:// www. who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE_DthMDG_2000_2012.xls/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GHE_DthMDG_2000_2012.xls/) (дата обращения 1 декабря 2019 года).
81. Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief. – Geneva: World Health Organization, 2014. – Text : electronic. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/148556/1/WHO_NMH_NHD_14.4_eng.pdf?ua=1 (дата обращения 1 декабря 2019 года).
82. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data / G. A. Stevens, M. M. Finucane, L. M. De-Regil [et al.]. – Text : visual // The Lancet Global Health. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 16-25.
83. Grimm, S. Oxidative protein damage and the proteasome / S. Grimm, A. Höhn, T. Grune – Text : visual // Amino Acids. - 2012. - Vol. 42, № 1. - P. 23-38.
84. Guideline: intermittent iron supplementation in preschool and school-age children / World Health Organization. – 2011. – Text : electronic. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179850/> (дата обращения 1 декабря 2019 года).
85. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia / A. F. Goddard, M. W. James, A. S. McIntyre [et al.]. – Text : visual // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 10. – P. 1309-1316.
86. Gulec, S. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption / S. Gulec, G. J. Anderson, J. F. Collins. – Text : visual // American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology. – 2014. – Vol. 307, № 4. – P. 397-409.
87. Haas, J. D. Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship / J. D. Haas, T. Brownlie IV. – Text : visual // The Journal of nutrition. – 2001. – Vol. 131, № 2. – P. 676-690.

88. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System / WHO. – Geneva: World Health Organization, 2011. – Text : electronic. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1 (дата обращения 1 декабря 2019 года).
89. Haliotis, F. A. Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children / F. A. Haliotis, D. A. Papanastasiou. – Text : visual // International journal of clinical pharmacology and therapeutics. – 1998. – Vol. 36, № 6. – P. 320-325.
90. Hawkins, C. L. Quantification of protein modification by oxidants / C. L. Hawkins, P. E. Morgan, M. J. Davies. – Text : visual // Free Radical Biology & Medicine. - 2009. - Vol. 46. - P. 965–988.
91. Hawkins, C. L. Quantification of protein modification by oxidants / C. L. Hawkins, P. E. Morgan, M. J. Davies – Text : visual // Free Radical Biology & Medicine. - 2009. - Vol. 46. - P. 965–988.
92. Hepcidin detects iron deficiency in Sri Lankan adolescents with a high burden of hemoglobinopathy: A diagnostic test accuracy study / K. Wray, A. Allen, E. Evans [et al.]. – Text : visual // American journal of hematology. – 2016. – Vol. 92. – P. 196-203.
93. Hepcidin in iron overload disorders / G. Papanikolaou, M. Tzilianos, J. I. Christakis [et al.]. – Text : visual // Blood. – 2005. – Vol. 105, № 10. – P. 4103-4105.
94. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver / C. H. Park, E. V. Valore, A. J. Waring [et al.]. – Text : visual // Journal of biological chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 11. – P. 7806-7810.
95. Hernandez, L. I. The Economic Impact Of Anaemia In Peru: o148 / L. I. Hernandez, L. Alcazar. – Text : visual // Annals of Nutrition and Metabolism. – 2013. – Vol. 63. – P. 231.

96. High Prevalence of Poor Iron Status Among 8-to 16-Year-Old Youth Athletes: Interactions Among Biomarkers of Iron, Dietary Intakes, and Biological Maturity / M. E. Shoemaker, Z. M. Gillen, B. D. McKay [et al.]. – Text : visual // Journal of the American College of Nutrition. – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 155-162.
97. Higher prevalence of iron deficiency as strong predictor of attention deficit hyperactivity disorder in children / A. Bener, M. Kamal, H. Bener [et al.]. – Text : visual // Annals of medical and health sciences research. – 2014. – Vol. 4, № 3. – P. 291-297.
98. Horton, S. Commentary on “evidence that iron deficiency anemia causes reduced work capacity” / S. Horton, C. Levin. – Text : visual // The Journal of nutrition. – 2001. – Vol. 131, № 2. – P. 691-696.
99. Horton, S. The economics of iron deficiency / S. Horton, J. Ross. – Text : visual // Food policy. – 2003. – Vol. 28, № 1. – P. 51-75.
100. Hypoxia-inducible factor-1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse development / D. Yoon, Y. D. Pastore, V. Divoky [et al.]. – Text : visual // Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281, № 35. – P. 25703-25711.
101. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism / L. Kautz, G. Jung, E. V. Valore [et al.]. – Text : visual // Nature genetics. – 2014. – Vol. 46, № 7. – P. 678-684.
102. Impact of iron deficiency anemia on the function of the immune system in children / T. Hassan, M. Badr, N. Karam [et al.]. – Text : visual // Medicine. – 2016. – Vol. 95, № 47. – P. 5395.
103. Improving rates of ferrous sulfate prescription for suspected iron deficiency anaemia in infants / C. J. Rea, C. Bottino, J. Chan Yuen [et al.]. – Text : visual // BMJ Quality & Safety. – 2019. – Vol. 28, № 7. – P. 588–597.
104. Iron deficiency anemia in adolescents; a literature review / R. C. De Andrade Cairo, L. Rodrigues Silva, N. Carneiro Bustani et al. – Text : visual // Nutr. Hosp. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1240-1249.

105. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers / World Health Organization. – Text : electronic. – 2001. – URL: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/ (дата обращения 1 декабря 2019 года).
106. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe: a systematic review / S. Eussen, M. Alles, L. Uijterschout [et al.]. – Text : visual // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2015. – Vol. 66, № 2-3. – P. 80-92.
107. Iron polymaltose versus ferrous gluconate in the prevention of iron deficiency anemia of infancy / L. Jaber, S. Rigler, A. Taya [et al.]. – Text : visual // *Journal of pediatric hematology/oncology*. – 2010. – Vol. 32, № 8. – P. 585-588.
108. Iron status and brain function: serum ferritin levels associated with asymmetries of cortical electrophysiology and cognitive performance / D. M. Tucker, H. H. Sandstead, J. G. Penland [et al.]. – Text : visual // *The American journal of clinical nutrition*. – 1984. – Vol. 39, № 1. – P. 105-113.
109. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 months / G. Hay, B. Sandstad, A. Whitelaw [et al.]. – Text : visual // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, № 5. – P. 592-598.
110. Iron status in a group of Norwegian children aged 6–24 months / G. Hay, B. Sandstad, A. Whitelaw [et al.]. – Text : visual // *Acta paediatrica*. – 2004. – Vol. 93, № 5. – P. 592-598.
111. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks / L. L. Iannotti, J. M. Tielsch, M. M. Black [et al.]. – Text : visual // *The American journal of clinical nutrition*. – 2006. – Vol. 84, № 6. – P. 1261-1276.
112. Iron-deficiency anemia in infancy and social emotional development in preschool-aged Chinese children / S. Chang, L. Wang, Y. Wang [et al.]. – Text : visual // *Pediatrics*. – 2011. – Vol. 127, № 4. – P. 927-933.
113. Jacobs, P. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans / P. Jacobs, L.A. Wormald, M.C. Gregory. – Text : visual // *S Afr Med J*. – 1979. – Vol. 55. – P. 1065-1072.

114. Jacobs, P. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia / P. Jacobs, L. Wood, A.R. Bird. – Text : visual // Hematology. – 2000. – Vol. 5, № 1. – P. 77-83.
115. Jacobs, P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors / P. Jacobs, D. Fransman, P. Coghlan. – Text : visual // Journal of clinical apheresis. – 1993. – Vol. 8, № 2. – P. 89-95.
116. Jacobs, P. Oral iron therapy in human subjects, comparative absorption between ferrous salts and iron polymaltose / P. Jacobs, G. Johnson, L. Wood. – Text : visual // Journal of Medicine. – 1984. – Vol. 15, № 5-6. – P. 367-377.
117. Jayaweera, J. A. A. S. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis / J. A. A. S. Jayaweera, M. Reyes, A. Joseph – Text : visual // Sci Rep. – 2019. Vol. 9, N 1. – P. 126-37.
118. Kozuki, N. Moderate to Severe, but Not Mild, Maternal Anemia Is Associated with Increased Risk of Small-for-gestational-age Outcomes / N. Kozuki, A. C. Lee, J. Katz. – Text : visual // The Journal of Nutrition. – 2012. – Vol. 142, № 2. – P. 358-362.
119. Liang-Jun, Y. Protein Redox Modification as a Cellular Defense Mechanism against Tissue Ischemic Injury / Y. Liang-Jun – Text : electronic // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. - 2014. - Vol. 2014. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/343154> – Дата публикации: 5 мая 2014.
120. Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy / B. Lozoff, J. Beard, J. Connor [et al.]. – Text : visual // Nutrition reviews. – 2006. – Vol. 64, № 5 (Suppl. 2). – P. 34-43.
121. Mesias, M. Iron nutrition in adolescence / M. Mesias, I. Seiquer, M. P. Navarro. – Text : visual // Crit. Rev. Food. Sci. Nutr. – 2013. – Vol. 53, № 11. – P. 1226-1237.
122. Modification of peptide and protein cysteine thiol groups by conjugation with a degradation product of ascorbate / P. Kay, J.R. Wagner, H. Gagnon [et al.]. – Text : visual // Chemical Research in Toxicology. - 2013. - Vol. 26, № 9. - P. 1333-1339.

123. Mozuraityte, R. The role of iron in peroxidation of polyunsaturated fatty acids in liposomes / R. Mozuraityte, T. Rustad, I. Storro – Text : visual // J. Agric. Food Chem. – 2008. – Vol. 23, № 56 (2). – P. 537–543.
124. Muhsen, K. Helicobacter pylori Infection and Iron Stores: A Systematic Review and Meta-analysis / K. Muhsen, D. Cohen. – Text : visual // Helicobacter. — 2008. — Vol. 13, № 5. — P. 323–340.
125. Murray-Kolb, L. E. Iron and brain functions / L. E. Murray-Kolb. – Text : visual // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2013. – Vol. 16, № 6. – P. 703-707.
126. Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron / C. Hutchinson, W. Al-Ashgar, D. Y. Liu [et al.]. – Text : visual // European journal of clinical investigation. – 2004. – Vol. 34, № 11. – P. 782-784.
127. Oral Iron for Anemia: A Review of the Clinical Effectiveness, Cost-effectiveness and Guidelines / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. – 2016. – Jan 6. – Text : electronic. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343969/> (дата обращения 01 декабря 2019).
128. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation / T. P. Tuomainen, K. Nyyssoonen, E. Porkkala-Sarataho [et al.]. – Text : visual // Nutrition Research. – 1999. – Vol. 19, № 8. – P. 1121-1132.
129. Oxidative stress and aging / A.D. Romano, G. Serviddio, F. Bellanti [et al.]. – Text : visual // Journal of nephrology. – 2010. – Vol. 23. – P. 29-36.
130. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention / D.J. Bonda, X. Wang, G. Perry [et al.]. – Text : visual // Neuropharmacology. – 2010. – Vol. 59, № 4-5. – P. 290-294.
131. Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms / G. Kennedy, V.A. Spence, M. McLaren [et

- al.]. – Text : visual // Free radical biology and medicine. – 2005. – Vol. 39, № 5. – P. 584-589.
132. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction / W. Cai, L. Zhu, M. Peppas [et al.]. – Text : visual // Molecular medicine. – 2002. – Vol. 8. – № 7. – P. 337-346.
133. Palacios, S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview / S. Palacios. – Text : visual // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. – P. 5.
134. Photodynamic and radiolytic inactivation of ion channels formed by gramicidin A: oxidation and fragmentation / L. Kunz, U. Zeidler, K. Haegeler [et al.]. – Text : visual // Biochemistry. – 1995. - Vol. 34, № 37. - P. 11895-11903.
135. Plowman, J. E. Protein oxidation: Identification and utilisation of molecular markers to differentiate singlet oxygen and hydroxyl radical-mediated oxidative pathways / J. E. Plowman, S. Deb-Choudhury, A. J. Grosvenor, J. M. Dyer – Text : visual // Photochemical and Photobiological Sciences. - 2013. - Vol. 12, № 11. - P. 1960-1967.
136. Powers, J. M. Effect of low-dose ferrous sulfate vs iron polysaccharide complex on hemoglobin concentration in young children with nutritional iron-deficiency anemia: a randomized clinical trial / J. M. Powers, G. R. Buchanan, L. Adix – Text : visual // Jama. – 2017. – Vol. 317, № 22. – P. 2297-2304.
137. Protein carbonyl groups as biomarkers of oxidative stress / I. Dalle-Donne, R. Rossi, D. Giustarini [et al.]. – Text : visual // Clinica Chimica Acta. - 2003. - Vol. 329. - P. 23–38.
138. Purdel, N. C. Current Methods Used in the Protein Carbonyl Assay / N. C. Purdel, D. Margina, M. Ilie – Text : visual // Annual Research & Review in Biology. - 2014. - Vol. 4, № 12. - P. 2015-2026.
139. Rodrigo, R. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension / R. Rodrigo, J. González, F. Paoletto. – Text : visual // Hypertension Research. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 431.

140. Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis / H. Kaneto, N. Katakami, M. Matsuhisa [et al.]. – Text : visual // Mediators of inflammation. – 2010. – Vol. 2010. doi: 10.1155/2010/453892.
141. Ryšlavá, H. Effect of posttranslational modifications on enzyme function and assembly / H. Ryšlavá, V. Doubnerová, D. Kavan, O. Vaněk – Text : visual // Journal of Proteomics. - 2013. - Vol. 92. - P. 80-109.
142. Shacter, E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples / E. Shacter. – Text : visual // DRUG METABOLISM REVIEWS. - 2000. - Vol. 32, № 3-4. - P. 307–326.
143. Social and biological determinants of iron deficiency anemia / R. M. Cotta, F. C. Oliveira, K. A. Magalhaes [et al.]. – Text : visual // Cad. Saude. Publica. – 2011. – Vol. 2. – P. 309-320.
144. Stadtman, E. R. Metal ion-catalyzed oxidation of proteins: Biochemical mechanism and biological consequences / E. R. Stadtman. – Text : visual // Free Radical Biol. Med. - 1990. - Vol. 9. - P. 315–325.
145. Steer, P. J. Maternal hemoglobin concentration and birth weight / P. J. Steer. – Text : visual // The American journal of clinical nutrition. – 2000. – Vol. 71, № 5. – P. 1285-1287.
146. Stoltzfus, R. J. Iron deficiency anaemia / R. J. Stoltzfus, L. Mullany, R. E. Black. – Text : visual // Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. – 2004. – Vol. 1. – P. 163-209.
147. Subramaniam, G. Iron deficiency anemia in children / G. Subramaniam, M. Girish. – Text : visual // The Indian Journal of Pediatrics. – 2015. – Vol. 82, № 6. – P. 558-564.
148. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis / M. Falkingham, A. Abdelhamid, P. Curtis [et al.]. – Text : visual // Nutrition journal. – 2010. – Vol. 9, № 1. – P. 4.

149. The erythroid factor erythroferrone and its role in iron homeostasis / L. Kautz, G. Jung, E. Nemeth [et al.]. – Text : visual // *Blood*. – 2013. – Vol. 122. – P. 4.
150. The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis / H. N. Hunter [et al.]. – Text : visual // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277, № 40. – P. 37597-37603.
151. Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency / B. J. Schmidt, M. B. Morais, M. Fisberg [et al.]. – Text : visual // *A Folha Médica*. – 1985. – Vol. 90. – P. 25-29.
152. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate / J. Murahovschi, M. L. Stein, R. C. Caraffa [et al.]. – Text : visual // *Revista Paulista de Pediatria*. – 1987. – Vol. 5. – P. 97-104.
153. Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate / R.J. Langstaff, P. Geisser, W.G. Heil [et al.]. – Text : visual // *British Journal of Clinical Research*. – 1993. – Vol. 4.
154. Unawareness of gastrointestinal symptomatology in adult coeliac patients with unexplained iron-deficiency anaemia presentation / F. Baccini, M. A. Aloe Spiriti, L. Vannella [et al.]. – Text : visual // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2006. – Vol. 23, № 7. – P. 915-921.
155. Vasil'ev, Y. V. Protein modifications by electrophilic lipoxidation products: Adduct formation, chemical strategies and tandem mass spectrometry for their detection and identification/ Y. V. Vasil'ev, Shin-Chen Tzeng, L. Huang, C. S. Maier – Text : visual // *Mass Spectrometry Reviews*. - 2014. - Vol. 33, № 3. - P. 157-182.

156. Walter, T. Infancy: mental and motor development / T. Walter. – Text : visual // The American journal of clinical nutrition. – 1989. – Vol. 50, № 3. – P. 655-666.
157. Wehr, N. B. Quantification of protein carbonylation / N. B. Wehr, R. L. Levine – Text : visual // Methods in Molecular Biology. - 2013. - Vol. 965. - P. 265-281.
158. White, K. C. Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls / K. C. White. – Text : visual // Pediatrics. – 2005. – Vol. 115, № 2. – P. 315-320.
159. Wish, J. B. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation / J. B. Wish. – Text : visual // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2006. – Vol. 1 (Suppl. 1). – P. 4-8.
160. Worldwide prevalence of anemia, 1993–2005 : WHO global database on anemia / B. Benoist, E. McLean, I. Egli [et al.]. – Geneva: WHO, 2008. – Text : electronic. – URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf;jsessionid=588A9E393120775AE2882F6822716440?sequence=1.
161. Yasa, B. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia / B. Yasa, L. Agaoglu, E. Unuvar. – Text : electronic // Int. J. Pediatr. – 2011. – Vol. 2011. – URL: <http://www.hindawi.com/journals/ijpedi/2011/524520/>. – Дата публикации: 31 октября 2011.
162. Zhu, Y. Prevalence of iron deficiency in children aged 7 months to 7 years in China / Y. Zhu, Q. Liao. – Text : visual // Zhonghua. Er. Ke. Za. Zhi. – 2004. – Vol. 42, № 12. – P. 886-891.

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ КАРТА ДЕТЕЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В
ОДНОМОМЕНТНОМ ЭПИДИМИОЛОГИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ
ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ДЖ**

СТАТИСТИЧЕСКАЯ КАРТА № _____

Дата « ___ » _____ 20__ г.

Паспортная часть

Ф.И.О. _____

Дата рождения _____

Возраст _____ пол (М/Ж) _____

Постоянное место жительства:

Организован/не организован _____,

Оценка физического развития

Рост _____ (см) Масса тела _____ (кг)

Физическое развитие (нужное подчеркнуть):

Нормальное/высокое/низкое Гармоничное/дисгармоничное

Роды (КС, естественные) Анемия у мамы во время беременности (да / нет)

Питание

Со слов родителей: Аппетит (нужное подчеркнуть):

Хороший / удовлетворительный / плохой

Употребление мяса: ежедневно ____ (да, нет) / ____ раз в неделю, / __ раз в месяц,

Употребление цельного коровьего и/или козьего молока: да / нет

Если да, то в каком количестве _____ мл в сутки

Религиозные или традиционные особенности питания (отказ от определённых видов продуктов) _____

Ограничения в питании, связанные с медицинскими показаниями

Хронические заболевания (диагноз(ы) по данным медицинской документации): _____

Рецидивирующая кровопотеря в анамнезе (носовые, десневые кровотечения, кровь в стуле в течении длительного времени и т.д.): да / нет

Частота простудных заболеваний _____

Анемия в анамнезе _____

Сидеропенический проявления	+ / -	Признаки анемии	+ / -
Пигментация цвета «кофе с молоком»		Слабость	
Заеды в углу рта		Головная боль	
Ломкость и мягкость ногтей		Головокружение	
Вогнутость и поперечная исчерченность ногтевой пластины		Плохая переносимость физических нагрузок	
Ломкость и раздваивание кончиков волос		Снижение аппетита	
Алопеция		Снижение внимания	
Мышечная гипотония		Снижение обучаемости	
Изменение обоняния		Бледность	
Изменения вкуса		Тахикардия	
Глоссит		Снижение АД	
Сухость кожи		Систолический шум	
Субфебрилитет		Раздражительность	
Дисфагия		Одышка	

Общий анализ крови:

Дата	Нв г/л	Эритр $\times 10^{12}$	ЦП	рет %	Тромб $\times 10^9$	Лейк $\times 10^9$	п/я %	с/я %	эоз %	баз %	лимф %	мон %	СОЭ мм/ч

MCV- fIMCH - pgMCHC – г/л RDW – %

Показатели обмена железа:

ФС, мкг/л	СРБ, мг/л	ЖС, мкмоль/л	ОЖСС, мкмоль/л	НТЖ, ммоль/л	ЛСС, мкмоль/л

**СТАТИСТИЧЕСКАЯ КАРТА ДЕТЕЙ, УЧАСТВУЮЩИХ В
ИССЛЕДОВАНИИ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЖЕЛЕЗА**

СТАТИСТИЧЕСКАЯ КАРТА № _____

Дата начала наблюдения « ____ » _____ 20__ г.

Паспортная часть

Ф.И.О. _____

Дата рождения _____

Возраст _____ пол (М/Ж) _____

Постоянное место жительства:

Организован/не организован _____,

Оценка физического развития

Рост _____ (см) Масса тела _____ (кг)

Физическое развитие (нужное подчеркнуть):

Нормальное/высокое/низкое _____ Гармоничное/дисгармоничное _____

Роды (КС, естественные) _____ Анемия у мамы во время беременности (да / нет)

Питание

Со слов родителей: Аппетит (нужное подчеркнуть):

Хороший / удовлетворительный / плохой

Употребление мяса: ежедневно _____ (да, нет) / _____ раз в неделю, / _____ раз в месяц,

Употребление цельного коровьего и/или козьего молока: да / нет

Если да, то в каком количестве _____ мл в сутки

Религиозные или традиционные особенности питания (отказ от определённых видов продуктов) _____

Ограничения в питании, связанные с медицинскими показаниями

Хронические заболевания (диагноз(ы) по данным медицинской документации): _____

Рецидивирующая кровопотеря в анамнезе (носовые, десневые кровотечения, кровь в стуле в течении длительного времени и т.д.): да / нет

Частота простудных заболеваний _____

Анемия в анамнезе _____

НЯ (неблагоприятные явления)	До начала ферротерапии	7-10 день	14 день	1 мес	2 мес	3 мес
Аллергические кожные реакции						
Потеря аппетита						
Горький привкус во рту						
Метеоризм						
Запоры						
Диарея						
Боль в животе						
Тошнота						
Рвота						
Окрашивание эмали зубов						
Головная боль						
Головокружение						
Слабость						
Раздражительность						
Гиперемия кожи						
Зубная боль						
Ощущение давления за грудиной						
Артралгия						
Увеличение лимфатических узлов						
ОРВИ (при возникновении ферротерапия приостанавливается)						
Прочие (уточнить):						
Прочие (уточнить):						
Прочие (уточнить):						
Прочие (уточнить):						