## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ВОВК ЗОРЯНА ВАСИЛІВНА**

УДК 616.155.194+613.95+616.07+616.071+616.08+577.171

**МЕТАБОЛІЗМ ЗАЛІЗА ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА КОРЕКЦІЯ ЙОГО ПОРУШЕНЬ У ДІТЕЙ РАННЬОГО ТА ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ, ХВОРИХ НА ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНУ АНЕМІЮ**

14.01.10 – педіатрія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня

 кандидата медичних наук

Київ-2008

# Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Івано-Франківському державному медичному університеті МОЗ України

**Науковий керівник:** доктор медичних наук, професор

 **Цимбаліста Ольга Леонтіївна,**

 Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти

**Офіційні опоненти:** доктор медичних наук, професор

 **Омельченко Людмила Іванівна,**

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України,

заступник директора

доктор медичних наук, професор

 **Степанова Євгенія Іванівна**

Інститут клінічної радіології наукового центру радіаційної

медицини АМН України, завідувач відділу радіаційної педіатрії, вродженої та спадкової патології

Захист відбудеться „ 15 ” квітня 2008 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 по захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук за спеціальністю „Педіатрія”, „Акушерство та гінекологія” при Інституті педіатрії, акушерства та гінекології АМН України (04050, м.Київ, вул. Мануїльського, 8).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту педіатрії, акушерства та гінекології МОЗ України (04050, м. Київ, вул. Мануїльського, 8).

Автореферат розісланий „ 14 ” березня 2008 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради Л.В.Квашніна

# ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** За даними ВООЗ залізодефіцитна анемія (ЗДА) спостерігається майже у 70% дитячого населення земної кулі. Проблема дефіциту заліза (ДЗ) у дітей є актуальною і для всіх регіонів України (О.М.Лук’янова, 1996; В.Г.Бебешко, К.М.Бруслова, 2003). Висока захворюваність на ЗДА утримується серед дітей Прикарпаття.

Не дивлячись на успіхи в діагностиці ДЗ та лікування ЗДА, частота повного клінічного одужання хворих є недостатньою (А.Г.Румянцев, Ю.Н.Токарев, 2000; В.В.Бережний з співав., 2003), що потребує поглибленого вивчення і пошуку нових шляхів вирішення цієї проблеми. Хоча ЗДА традиційно не відносять до класичних еритропоетин (ЕПО)-дефіцитних станів, питання взаємозалежності сидеропенічних станів та рівня сироваткового ЕПО надзвичайно важливі і потребують подальшого вивчення. Дослідження регуляції еритропоезу дозволили розглядати вміст ЕПО у сироватці крові як важливу диференціальну ознаку анемічних станів (О.Н.Камушкіна з співав., 2003; Д. Іванов з співав., 2003). При цьому сучасні дослідники виділяють при ЗДА окремий клінічний синдром – синдром неадекватної продукції еритропоетину (СНПЕ) (А.Д.Павлов, Е.Ф.Морщаков, 1999; А.Г.Румянцев з співав., 2002; В.Г.Майданник, Л.П. Глєбова, 2003; G.Barosi, 1994). Однак діагностика, клінічна інтерпретація та лікування зазначеного синдрому розроблені недостатньо. У той же час створення алгоритмів діагностики та лікування дітей, хворих на ЗДА, на підставі визначення рівня концентрації ЕПО у сироватці крові дозволить оптимізувати формулювання діагнозу і розробити диференційований підхід до лікування цієї патології у залежності від адекватності його рівня ступеню анемії.

Застосування препаратів рекомбінантного людського еритропоетину (рлЕПО) є сучасним напрямком лікування ЗДА різного походження і дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування пацієнтів з ЗДА, особливо важкого ступеню (Н.М.Пясецька, В.Д.Дроздова, 1999; Ф.Раббані, 2000; J.Feusner, C.Hastings, 2002), але введення цього препарату може призводити і до певних ускладнень та небажаних побічних ефектів, що обмежує його використання і потребує уточнення показань до призначення. Це також обумовлює доцільність пошуку стимуляторів продукції ендогенного ЕПО у хворих на ЗДА з еритропоетиновою недостатністю. Патогенетично обґрунтоване лікування рлЕПО дозволить суттєво підвищити ефективність лікування пацієнтів з ЗДА, особливо важкого ступеню.

Серед відомих фармакологічних препаратів, дозволених до застосування у клінічній та педіатричній практиці для медикаментозної стимуляції продукції еритропоетину, придатний синтетичний аналог ендогенних нейропептидів Даларгін, який за даними Редькіна Ю.В. з співавторами (2002), має виражений позитивний вплив на еритропоез.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри дитячих хвороб факультету післядипломної освіти Івано–Франківського державного медичного університету МОЗ України: “Клініко-функціональна характеристика залізодефіцитної анемії у дітей” (№ державної реєстрації 0104U003175).

**Мета роботи:** підвищити ефективність діагностики та лікування ЗДА у дітей раннього і дошкільного віку шляхом визначення адекватності рівня еритропоетину у сироватці крові та корекції його недостатності еритропоетинстимулюючою терапією.

**Завдання роботи:**

1. Визначити структуру та показники ефективності лікування хворих на залізодефіцитну анемію дітей раннього та дошкільного віку шляхом ретроспективного експертного аналізу карт стаціонарного хворого гематологічного відділення клініки за 10-річний період.

2. Розробити критерії діагностики ЕПО-недостатності при залізодефіцитній анемії у дітей на підставі номографічної оцінки вмісту ендогенного еритропоетину у сироватці крові.

3. Вивчити співвідношення між показниками обміну заліза та вмісту ендогенного еритропоетину у сироватці крові у дітей раннього та дошкільного віку, хворих на залізодефіцитну анемію.

4. Оцінити ефективність медикаментозної стимуляції продукції ендогенного еритропоетину у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію, препаратом Даларгін.

5. Визначити показання до призначення і вивчити ефективність препаратів рекомбінантного людського еритропоетину при залізодефіцитній анемії у дітей.

##  Об’єкт дослідження: залізодефіцитна анемія у дітей раннього і дошкільного віку.

##  Предмет дослідження: рівень еритропоетину у сироватці крові при залізодефіцитній анемії у дітей, його взаємозв’язок з показниками обміну заліза, медикаментозна стимуляція продукції ендогенного еритропоетину.

 *Методи дослідження:* анамнестичні, клінічні, біохімічні, імунологічні, імуноферментні, інструментальні та математично-статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Вперше, на основі комп’ютерно-номографічного методу проведено диференціацію залізодефіцитної анемії у дітей за адекватністю продукції ендогенного еритропоетину в організмі. Досліджено співвідношення між показниками обміну заліза у них та рівнем сироваткового еритропоетину. Виявлено три патогенетичні типи залізодефіцитної анемії: нормоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками метаболізму заліза; гіпоеритропоетиновий тип з нормальними та субнормальними показниками обміну заліза; гіпоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками обміну заліза.

Доведено, що рівень сироваткового еритропоетину знижений у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію переважно важкого ступеню. Факторами ризику недостатньої продукції еритропоетину є значно знижені показники регенераторної здатності кісткового мозку і сироваткового феритину.

Доведена можливість медикаментозної стимуляції синтезу ендогенного еритропоетину препаратом Даларгін у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію, усіх ступенів важкості з нормоеритропоетиновим типом зі зниженими показниками метаболізму заліза та з гіпоеритропоетиновим типом зі зниженими показниками обміну заліза та необхідність замісної терапії рекомбінантним еритропоетином при гіпоеритропоетиновому типі з нормальними та субнормаль- ними показниками обміну заліза. Показано, що застосування рекомбінантного еритропоетину зумовлює покращення кисневотранспортної функції крові у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію і сприяє їх більш швидкому одужанню.

**Практичне значення отриманих результатів.** Запропоновано спосіб діагностики еритропоетинової недостатності у дітей хворих на ЗДА. Розроблено діагностичні критерії еритропоетинової недостатності у дітей із залізодефіцитною анемією. Розроблена диференційована лікувальна програма для дітей з недостатністю сироваткового ЕПО. Визначені показання до призначення ЕПО-стимулюючої та ЕПО-замісної терапії при залізодефіцитній анемії у дітей.

**Впровадження результатів дослідження в практику охорони здоров’я.** Результати досліджень впроваджені в практику роботи обласних дитячих клінічних лікарень м. Івано-Франківська, м. Вінниці, міських дитячих клінічних лікарень м. Чернівців, м. Тернополя, дитячих лікарень м. Долини, м. Коломиї. За матеріалами дисертації впроваджена корисна модель „Спосіб лікування залізодефіцитної анемії у дітей” (номер заявки u 2006 06434 від 9 червня 2006 року).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням. Автором особисто проведено патентний та літературний пошук. Обґрунтовано актуальність та необхідність проведення дослідження, визначено його мету, завдання, проведено ретроспективний аналіз карт стаціонарного хворого за 10-тирічний період та клінічні спостереження хворих на ЗДА. Здобувач приймала участь у лабораторному обстеженні хворих дітей, нею виконано статистичну обробку одержаних даних та їх аналіз, написано всі розділи дисертації, сформульовані основні положення, висновки, практичні рекомендації. Підготовлено до друку наукові праці, виступи.

 **Апробація результатів роботи.** Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на: IV Міжнародній медичній конференції студентів та молодих вчених (м. Дніпропетровськ, 2003), 58 науково-практичній конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю „Актуальні проблеми сучасної медицини” (м. Київ, 2003), ХІ з’їзді педіатрів України ”Актуальні проблеми педіатрії на сучасному етапі” (м. Київ, 2004), міжнародній науково-практичній конференції ”Гематологія і трансфузіологія: фундаментальні і прикладні питання” (м. Київ, 2005), науково-практичній конференції присвяченій 25-річчю створення кафедри дитячих і підліткових захворювань КМАПО ім. П. Л. Шупика „Метаболічні розлади у дітей та підлітків: діагностика, профілактика, лікування” (м. Київ, 2005).

**Публікації.** За матеріалами роботи опубліковано 14 друкованих праць (7 представлено в авторефераті), із них: 6 статей у журналах, затверджених ВАК України, 7 – тези доповідей науково-практичних конференцій, отримано 1 патент на корисну модель.

 **Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 164 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, огляду літератури та трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних джерел літератури, що містить 276 джерел обсягом 27 сторінок, а також включає 18 таблиць, 17 рисунків, що займають 17 ст.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

 **Матеріали і методи дослідження.** Згідно з поставленими завданнями робота проводилася в два етапи. На першому ретроспективному етапі проаналізовано дані карт стаціонарних хворих 602 дітей віком від чотирьох місяців до шести років трьох місяців. Основний розподіл карт проведено згідно ступеня важкості ЗДА у хворих дітей: 351 карта належала хворим з важким ступенем ЗДА, 174 карти – з середні ступенем і 77 карт хворих з легким ступенем ЗДА. Аналізу підлягали також поліклінічні карти.

На другому проспективному етапі під спостереженням перебувало 151 дитина раннього та дошкільного віку, хворі на ЗДА: 20 дітей з легким ступенем ЗДА – перша група, 41 дитина з середнім ступенем ЗДА – друга група, 60 дітей з важким ступенем ЗДА – третя група. В процесі обстеження цих пацієнтів була сформована ще одна клінічна група – 23 дітей, хворих на ЗДА, у яких виявлено знижений рівень сЕПО. Контрольну групу склали 30 практично здорових дітей, відповідного віку. Окрім того, з метою корективної номографічної оцінки та клініко-експериментальної перевірки рівня сЕПО нами обстежено десять дітей з постгеморагічною анемією на ґрунті носової, шлунково-кишкової та травматичної кровотеч, 10 дітей, хворих на гострі запальні захворювання легень, 10 - на хронічний гломерулонефрит з хронічною нирковою недостатністю, 10 – онкогематологічних хворих та 10 – з ревматоїдним артритом.

 Діагноз ЗДА встановлено згідно Міжнародної класифікації захворювань, травм і причин смерті (МКХ-10, ВОЗ, 1992, ст. 250-257).

Обстеження проводилися в нефрологічному відділенні з гематологічними ліжками обласної дитячої клінічної лікарні м. Івано-Франківська.

На ретроспективному етапі оцінювали кількість випадків захворювання, поширеність ЗДА в Прикарпатському регіоні залежно від клімато-географічної зони, наявності промислових підприємств. В процесі роботи оцінювали стандартний набір клініко-анамнестичних показників, дані клінічних, лабораторних та інструментальних обстежень, застосовані лікувальні заходи, клініко-діагностичні висновки. Виділяли показники ефективності лікування. При аналізі приймали до уваги соціально-економічні фактори, біологічні чинники, вивчали анамнез захворювання, його тривалість до поступлення в стаціонар, а також кратність поступлень в стаціонар. Аналізували дані об’єктивного статусу дитини, клініко-лабораторних обстежень, зокрема дані гемограми, протеїнограми, імунограми, коагулограми і лейкоцитограми.

На проспективному етапі програма досліджень включала комплексне анамнестичне, клінічне, функціональне, лабораторне обстеження та імунологічні, імуноферментні дослідження. Стернальну пункцію кісткового мозку та дослідження мієлограми проводили у хворих за показами. Всім хворим проводили ЕКГ, УЗД серця і магістральних судин, органів черевної порожнини і нирок. Дослідження проводилося зразу ж при поступленні в стаціонар і повторно - за наявності показань. Усім дітям проведена копроскопія і обстеження на гельмінти. Клінічні дослідження крові, сечі та калу проводились загальноприйнятими методами; крім цього проводили обчислення індексів МСV, МСН, МСНС з використанням приладу для проточної цитофлоуметрії, а також математичний аналіз отриманих даних.

Визначення концентрації заліза сироватки крові та загальної залізозв’язуючої здатності сироватки крові (ЗЗЗСК) здійснювалось за допомогою набіру реактивів HUMAN IRON liquicolor. Результати визначали за допомогою автоматичного аналізатора. Латентну залізозв’язуючу здатність сироватки крові (ЛЗЗЗК) визначали математично по різниці між ЗЗЗСК та сироватковим залізом. Визначення коефіцієнту насичення трансферину визначали по відношенню показника заліза сироватки крові до ЗЗЗСК, виражене у відсотках. Дослідження проводились при поступленні і перед випискою з стаціонару. При проведенні курсу лікування в амбулаторних умовах показники червоного паростка крові вивчались через кожні 15-20 днів до їх нормалізації.

 Киснево-транспортну функцію крові оцінювали за показниками газового складу крові, визначеними за допомогою газового аналізатора «Radiometer ТСМ-2» (Данія) при поступленні і перед випискою з стаціонару.

 Рівень еритропоетину в сироватці крові визначали імуноферментним методом тестовим набором IBL EPO ELISA, виробник BCM (USA). Тест ґрунтується на методі твердофазного імуноферментного аналізу типу “сендвіч” з використанням імуноферментного аналізатора “STAT FAX 303” фірми “AWARENESS TECHNOLOGY NC”, США. Визначення рівня феритину проводилося шляхом твердофазного імуноферментного аналізу. Використовували набір Ferritin EIA kit, виробник ORGenTec GmbH, (Німеччина).

 Обстеження дітей проводили двічі: до лікування та після курсу лікування.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведений відповідно до стандартних статистичних методів. Для клінічно обстежених дослідної та контрольної груп хворих була створена електронна база даних у програмі Microsoft Excel XP. Числові дані у більшості таблиць наведені у вигляді середніх величин (М±m). Для точного вираховування значимості різниць долей (відсотків) двох виборок, в яких зареєстрований ефект, що нас цікавить, за методом φ проводили визначення кутового перетворення Фішера, імовірність розбіжностей визначали за допомогою t-критерію Ст’юдента з рівнем вірогідності (р). Прогностична модель результату лікування анемії розроблена за допомогою багатофакторного кореляційного аналізу. У якості інструменту для підрахунків використовували пакети аналізу та прикладні формули комп’ютерних програм Microsoft Excel XP® та програму статистичного аналізу STATISTICA v5.5а.

**Результати особистих досліджень та їх обговорення.** На ретроспективному етапі дослідження вивчено особливості перебігу ЗДА у дітей з урахуванням віку, статі, важкості захворювання, а також проведено аналіз захворювання на ЗДА серед дітей з 1993 по 2002 роки. Клінічна картина захворювання визначалась симптомами сидеропенії та анемічної гіпоксії, вираженість і частота яких наростала відповідно ступеню ДЗ. Середні значення показників еритроцитарної ланки системи кровотворення у віковому аспекті коливались у широкому діапазоні. Виявлена залежність показника насичення гемоглобіном еритроцитів від клімато-географічної зони: серед дітей Лісостепу та Прикарпаття частіше спостерігаються випадки ЗДА важкого ступеню (р<0,01).

 Серед госпіталізованих переважали діти з важким ступенем ЗДА (351-58,3%), рідше спостерігалась анемія середнього ступеню (174-28,9%) і тільки у 77 дітей (28,9%) виявлено легкий ступінь захворювання (р<0,001). Найважливішими факторами ризику розвитку ЗДА у обстежених дітей були обтяжений анте- та інтранатальний анамнез. Ступінь важкості, як і частота дефіциту заліза у матерів під час вагітності корелювали зі ступенем важкості ЗДА у дітей: при легкому - 44,1%, при середньоважкому - у 1,5 рази (68,3%, р<0,001) і при важкому ступені - у два рази частіше (84,3%, р<0,001). Гестози вагітності, екстрагенітальна патологія у матері, які у своїй більшості зумовлюють хронічну гіпоксію плоду, найчастіше зустрічаються у дітей з важким ступенем захворювання. Аналогічно збільшується частота асфіксії в пологах та народження кесаревим розтином при наростанні ДЗ. Серед обстежених 63 дітей (10,5%) народились передчасно. Діти, хворі на ЗДА легкого і середнього ступенів, народились з гестаційним віком, що відповідав I ступеню недоношеності у 2,5 і 10,9% випадків відповідно (р>0,05). Недоношеність II ст. частіше була однією з причин важкого ступеню ЗДА (11,9%, р<0,001). Вроджена гіпотрофія в анамнезі спостерігалась у 97 дітей (75,2%) переважно з важким ступенем захворювання (р<0,01-0,001). На штучному вигодовуванні з часу народження знаходилось 227 дітей (37,4%). Причому з наростанням важкості ДЗ частота дітей позбавлених материнського молока, зростає в усіх групах (р<0,001). Майже половина дітей (46,3%) з ЗДА важкого ступеню мали в анамнезі функціональні розлади шлунково-кишкового тракту.

Проаналізувавши 602 медичні карти стаціонарних хворих за 10-річний період з урахування ефективності проведеного лікування і показників червоного паростка крові при поступленні і після лікування, виявлена високо достовірна відмінність між групами дітей, хворих на ЗДА (р<0,05-0,001). У дітей усіх груп отримано високий ефект лікування: підвищення вмісту еритроцитів (р<0,001), гемоглобіну (р<0,001), сироваткового заліза (р<0,05-0,001) на 20-23 дні від початку лікування. Встановлено, що 4,2% дітей , хворих на ЗДА важкого ступеню, віком від п’яти місяців до шести років трьох місяців (медіана віку ≈ 2 роки 8 місяців) не відповідає на застосування базової терапії, а у випадках позитивного ефекту спостерігалась активація регенераторної здатності червоного паростка крові (ретикулоцитоз, р<0,001 та ретикулоцитарний індекс р<0,001) на 10-11 день лікування.

 Важливо відмітити, що при загальному аналізі групи дітей, що не відповідали на базову терапію, не було відзначено жодних характерних особливостей регіонального, соціального чи екологічного характеру. Більшість з цих дітей (16 - 64,0%) народились від багатоплідних та повторних вагітностей, з інтервалами між ними менше трьох років. Серед цих пацієнтів було п’ятеро (20,0%) передчасно народжених дітей (II ст. недоношеності) з обтяженим анте- та інтранатальним анамнезом. Десятеро (40,0%) дітей знаходилося на штучному, дев’ятеро (36,0%) – на змішаному вигодовуванні неадаптованими сумішами з несвоєчасним і неадекватним введенням пригодовування. І лише шестеро дітей (24,0%) були на грудному вигодовуванні. Враховуючи, що у дітей з можливим активним запальним процесом в організмі внаслідок перерозподільного дефіциту заліза та активності маркерів системної запальної відповіді цитокінового каскаду та ендогенної інтоксикації значно уповільнюється еритропоез, ми припустили, що саме це є однією з причин неефективності залізокоригуючої терапії. Для визначення стану системи запальної відповіді було проаналізовано показники запального процесу: середньодобова температура тіла, ШОЕ, лейкоцитоз, лімфоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). Лише останній із них був вищим від нормальних величин в 1,2-1,4 рази в усіх групах спостереження без суттєвої відмінності між ними. Тому значення ЛІІ у обстеженого контингенту дітей можна трактувати як один із критеріїв синдрому ендогенної інтоксикації.

 Отже, найвища захворюваність на залізодефіцитну анемію виявлена на протязі перших двох років життя. Встановлено більшу частоту ЗДА важкого і середнього ступеню важкості у дітей Прикарпаття та Лісостепу. ЗДА у більшості випадків супроводжується зниженням вмісту гемоглобіну в еритроцитах при збереженій проліферативній активності червоного паростка кісткового мозку. Виявлена група дітей (4,2%) із діагностованою ЗДА, які недостатньо відповідають на стандартне лікування. Факторами ризику низької терапевтичної ефективності ЗДА у дітей є народження від повторних вагітностей з невеликим інтервалом від попередніх (менше трьох років), багатопліддя, гестози, ДЗ у матері під час вагітності, обтяжений інтранатальний анамнез, передчасне народження, в постнатальному періоді – штучне та змішане вигодовування.

На проспективному етапі обстежено 121 дитину з ЗДА у віці від трьох місяців до шести років, із них: 20 (16,5%)- з легким, 41 (33,9%)- з середнім ступенем важкості і половину від загальної кількості обстежених (60 дітей - 49,6%) склали діти з важким ступенем захворювання (р<0,05).

У дітей, хворих на ЗДА важкого ступеню істотний вплив на розвиток захворювання мають анте-, інтранатальні несприятливі фактори та нераціональне харчування. Останнє підтверджується тим, що 89 (73,5%) обстежених дітей знаходилось на штучному та на змішаному вигодовуванні.

В клінічній картині захворювання переважали ознаки сидеропенічного синдрому та анемічної гіпоксії. Найважливішими із них були затримка становлення статичних і моторних функцій, функціональні розлади шлунково-кишкового тракту як вияв сидеропенічної ентеропатії. Ступінь вираженості кожного клінічного симптому був прямо пропорційний ступеню важкості ЗДА.

При лабораторному обстеженні на момент поступлення в стаціонар виявлено, що у дітей, хворих на ЗДА з наростанням важкості анемії вірогідно знижується рівень гемоглобіну (р<0,05), середнього об’єму еритроцитів (МСV), (р<0,05), середнього вмісту гемоглобіну в еритроцитах (МСН), (р<0,05) та середньої концентрації гемоглобіну в еритроцитах (МСНС), (р<0,05). Паралельно з наростанням ДЗ (від 16,37±0,2 при легкому до 4,76±0,3 мкмоль/л при важкому ступені), (р<0,05) в усіх групах дітей прогресуюче знижуються вміст феритину в крові і коефіцієнт насичення залізом трансферину (КНТ). Вміст феритину достовірно знижується від 25,9±1,6 при легкому до 18,8±1,12 мкг/л (р<0,05) при середньому і до 13,4±1,47 мкг/л (р<0,05) при важкому ступені ЗДА. Аналогічно спостерігається зниження КНТ у хворих дітей: до 11,07±0,50%, 6,2±0,87 (р<0,05) і 3,96±0,30% (р<0,05) при легкому, середньому і важкому ступенях ЗДА відповідно. Виявлено сильні позитивні кореляційні взаємозв’язки між досліджуваними показниками червоного паростка крові як в стаціонарі, так і після лікування у дітей з усіма ступенями важкості ЗДА. При легкому ступені захворювання до лікування виявлено найбільше сильних кореляційних зв’язків: гемоглобін-еритроцити (r=0,69, р<0,001), еритроцити-феритин (r=0,70, р<0,001), залізо-феритин (r=0,66, р<0,001). Кореляційний зв’язок середньої сили виявлено тільки між гемоглобіном і феритином (r=0,58, р<0,001). При важкому ступені анемії сильний кореляційний зв’язок виявлено тільки між гемоглобіном і еритроцитами (r=0,69, р<0,001) та залізом і КНТ (r=0,93, р<0,001). Значно частіше спостерігались кореляційні зв’язки середньої сили: гемоглобін-залізо (r=0,54, р<0,001), феритин-гемоглобін (r=0,41, р<0,001), гемоглобін-КНТ (r=0,54, р<0,001), еритроцити-залізо (r=0,34, р<0,01), еритроцити-феритин (r=0,30, р<0,05).

Загальна (ЗЗЗСК) та латентна (ЛЗЗСК) залізозв’язуюча здатність сироватки крові крові з наростанням ступеня важкості ДЗ зростає від 75,2±2,57 при легкому до 108,0±4,29 мкм/л (р<0,05) при середньому і до 119,2±3,75 мкмоль/л (р<0,05) при важкому ступені анемії. Аналогічно збільшується ЛЗЗСК обстежених дітей: від 58,83±1,14 при легкому до 101,2±5,02 і 114,2±4,07 мкм/л (р<0,05) при середньому і важкому ступенях захворювання відповідно. При цьому треба звернути увагу на те, що позитивний кореляційний зв’язок середньої сили виявлено тільки між ЗЗЗСК і ЛЗЗСК (r=0,46, р<0,05) у дітей з легким ступенем анемії. Вираженість негативних кореляцій представлена наступними показниками у дітей з важким ступенем ЗДА: ЗЗЗСК-гемоглобін (r=-0,32, р<0,01), ЗЗЗСК-залізо (r=-0,35, р<0,01), ЗЗЗСК-КНТ (r=-0,61, р<0,001). Отже, різної сили зв’язки між показниками обміну заліза при ЗДА, свідчать про неоднорідність хворих з ЗДА і розподіл їх за ступенем важкості недостатній.

Усім дітям спостережених груп проведено визначення концентрації еритропоетину в крові та відповідних концентрацій гемоглобіну на момент обстеження. За даними показниками будували криву регресії, будуючи точкову діаграму у програмі Excell 2000. За результатами розміщення показників на тестовій діаграмі обстежених дітей у переважної більшості із них (98-81,0%) спостерігався адекватний рівень сЕПО залежно до ступеню ЗДА (рис.1).

Виявлено, що з наростанням ступеня важкості захворювання спостерігається значне підвищення вмісту сЕПО: від 82,00±15,37 мМО - при легкому до 242,51±45,23 мМО - при середньому і до 865,31±123,0 при важкому ступені ЗДА у дівчаток. У хлопчиків аналогічно спостерігається приріст сироваткового ЕПО від 82,57±52,85 мМО при легкому до 205,78±24,13 – при середньому і до 799,95±155,52 мМО – при важкому ступеню захворювання. При цьому функціональний зв’язок виявлено тільки між сЕПО і ЛЗЗСК (r=1,0, р<0,001) при легкому ступені анемії. Кореляційні зв’язки середньої сили виявлені між ЗЗЗСК і сЕПО у дітей з середнім (r=0,7, р<0,001) та від’ємні – з важким ступенем ЗДА (r=-0,36, р<0,05).



Рис. 1 Розподіл відношень концентрацій ЕПО до гемоглобіну у групах дітей при поступленні.

У 23 дітей (19,0%) діагностовано рівень сЕПО, нищий від нормальних величин - знижений вміст еритропоетину щодо тяжкості ЗДА : до 66,84±9,87 мМО - у дівчаток і до 51,5±7,4 мМО – у хлопчиків (р>0,05) (табл.1). В даній ситуації неможливо встановити чи знижений рівень сироваткового ЕПО є результатом недостатнього його утворення неадекватно ступеню анемічної гіпоксії. Не виключено, що може бути інгібіція його певними біологічно активними речовинами у периферичній крові.

Таблиця 1 - Рівень сироваткового еритропоетину у дітей хворих на залізодефіцитну анемію, M±m

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Групи дітей | Рівень сироваткового ЕПО, мМо/мл |
| дівчатка | n | хлопчики | n |
| 1 | Контрольна група (к) | 32,76±2,59 | 15 | 31,76±2,16 | 15 |
| 2 | Хворі на ЗДА, з легким ст. (I група) | 82,00±15,37\* | 14 | 82,57±52,85 | 4 |
| 3 | Хворі на ЗДА, з середнім ст. (II група) | 242,51±45,23\*º | 18 | 205,78±24,13\*º | 21 |
| 4 | Хворі на ЗДА, важким ст. (III група) | 865,31±123,0\*º" | 21 | 799,95±155,52\*º" | 20 |
| 5 | Хворі на ЗДА зі зниженим ЕПО  | 66,84±9,87\* | 11 | 51,5±7,4\* | 12 |

Примітка:

1. \* - достовірність розбіжностей між показниками групи контролю та досліджуваних груп, р<0,05;

2. º - достовірність розбіжностей між показниками 2:3, 2:4 груп, р<0,05;

3. " - достовірність розбіжностей між показниками 3:4 груп, р<0,05.

В даній вибірці переважали діти, хворі на ЗДА важкого ступеню, відносно обстежених з середнім та легким ступенями (18:3:2). У всіх дітей зі зниженим рівнем сЕПО мали місце клінічні прояви сидеропенічного синдрому та анемічної гіпоксії. Аналіз клінічних даних не виявляє певних відмінностей у дітей зі зниженим рівнем сЕПО у порівнянні з відповідними клінічними симптомами при ЗДА. Оскільки серед дітей, хворих на ЗДА з адекватним рівнем сЕПО, важкий ступінь захворювання діагностовано у половини, а у дітей зі зниженим рівнем сЕПО - у 78,3% випадків, для порівняння взяли тільки дітей з важким ступенем захворювання і збереженим рівнем сЕПО. При цьому у дітей зі зниженим рівнем сЕПО спостерігався достовірно знижений вміст еритроцитів (р<0,05), концентрація гемоглобіну була найбільше знижена у дівчаток ( р<0,01), з важким ступенем ЗДА і адекватним йому рівнем сЕПО. Морфологічні характеристики еритроцитів (МСV, МСН, МСНС) суттєво не відрізняються у дітей порівнювальних груп (р>0,05). Регенераторні можливості еритроцитарного паростка є найнижчими у хлопчиків зі зниженим рівнем сЕПО: кількість ретикулоцитів в крові була знижена до 4,16±0,24, (р<0,05), РІ – до 2,24±0,12, (р<0,05). Показники як ЗЗЗСК, так і ЛЗЗСК є підвищеними у дітей усіх порівнювальних груп, зокрема у дівчаток з важким ступенем ЗДА і адекватним ступеню ДЗ рівнем сЕПО: до 125,5±3,3 мкмоль/л (р<0,01) і 121,9±3,0 мкмоль/л (р<0,001), відповідно. Вміст феритину сироватки крові найбільше знижений у хлопчиків зі зниженим рівнем сЕПО до 12,5±4,22 нг/мл (р<0,05). Відповідно у них був найнижчий КНТ – 2,8±0,24%, (р<0,001). Факторами ризику зниженого рівня сЕПО за нашими даними слід вважати знижену регенераторну здатність кісткового мозку (ретикулоцити ≤4,1, РІ<2,2), та низький вміст феритину сироватки крові ≤12 нг/мл. Отже, порівняльний аналіз показників червоного ланцюга периферійної крові та метаболізму заліза залежно від рівня сЕПО виявив значні відхилення їх у дітей двох порівнювальних груп (рис.2).

Характер розподілу показників у контрольній групі дітей також відображений нами на пелюстковій діаграмі і становив нормальний варіант діаграми розподілу досліджуваних ознак. Серед обстежених 121 дитини, хворих на ЗДА, виявили три характерних типи розподілу досліджуваних показників: нормоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками метаболізму заліза; гіпоеритропоетиновий тип з нормальними та субнормаль ними показниками обміну заліза; гіпоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками обміну заліза.

Рис. 2 Залежність зниженої концентрації ЕПО від типу порушення обміну заліза у дітей, хворих на ЗДА.

Лікування дітей у стаціонарі проводилось згідно протоколу лікування ЗДА 20-23 дні. Надалі феротерапія проводилась в поліклінічних умовах згідно протоколу МОЗ України. Найінформативнішим і об’єктивним критерієм адекватності лікувальної тактики був значний приріст ретикулоцитів у всіх дітей, хворих на ЗДА з адекватним рівнем сЕПО на 10-11 день від початку лікування препаратами заліза. В результаті проведеного лікування в усіх дітей з різними ступенями важкості ЗДА досягнуто позитивного ефекту. Спостерігалось істотне збільшення числа еритроцитів, однак, нормальних величин досягнуто тільки у дітей з легким ступенем захворювання – 3,96±0,23, (р<0,01). У дітей з середньоважким ступенем ЗДА число еритроцитів після лікування досягло показників легкого ступеню захворювання і збільшилося від 2,6±0,05 до 2,92±0,12, (р<0,05). Найбільший приріст еритроцитів досягнуто у дітей з важким ступенем анемії – від 1,5×109/л±0,05 до 2,75×109±0,07 (р<0,001). Аналогічна була динаміка рівня гемоглобіну: у дітей з легким ступенем його рівень нормалізувався (112,14 г/л ±3,18, р<0,05), при середньоважкому ступені мав місце перехід у більшості випадків у легкий ступінь (від 76,8±1,34 до 93,2 г/л ±2,56, р<0,0001) і у дітей з важким ступенем ЗДА рівень гемоглобіну зріс у два рази: від 49,5±2,7 г/л до 89,21±1,55 г/л, (р<0,001). Останнє наступило завдяки покращенню регенераторної здатності кісткового мозку, виявом чого було високо достовірне підвищення вмісту ретикулоцитів (р<0,001) в периферійній крові та РІ (р<0,001) у дітей при всіх ступенях важкості ЗДА. Відповідно у всіх дітей покращились морфологічні властивості еритроцитів: нормалізувались МСV (р<0,05), МСН (р<0,001). МСНС зросла тільки у дітей з важким ступенем захворювання (р<0,001). Суттєво зменшилась в усіх групах ЗЗЗСК, (р<0,001) і ЛЗЗСК, (р<0,01-0,001); збільшення вмісту феритину мало місце тільки у дітей з середнім (від 18,8±1,12 до 28,56±1,73 мкг/л, р<0,001) та важким ступенем анемії (від 13,4±1,47 до 23,85±1,57 мкг/л, р<0,001). У дітей з легким ступенем захворювання рівень заліза у сироватці крові майже не змінився до закінчення курсу лікування. Вміст сироваткового заліза помірно зріс у дітей з середньоважким ступенем від 6,9±0,5 до 11,98±2,1 мкмоль/л, (р<0,05) і найбільше (у два рази) у дітей з важким ступенем захворювання – від 4,76±0,3 до 10,9±1,8 мкмоль/л (р<0,01). КНТ залізом з високою достовірністю зріс у дітей усіх груп (р<0,001), однак без суттєвої відмінності між групами спостережених дітей.

У дітей зі зниженим рівнем сЕПО (неадекватним ступеню ДЗ), яким проводилась феротерапія у поєднанні з рЕПО (Гемакс) у дозі 50 МО/кг три рази на тиждень, підшкірно, також мала місце позитивна динаміка показників червоного паростка крові. Лікування Гемаксом діти переносили добре, не відмічено серйозних побічних ефектів, відомих з інструкції по використанню препарату та з літературних джерел. В результаті комплексної терапії наступило збільшення вмісту еритроцитів в межах важкого ступеня захворювання – від 1,82±0,13 до 2,59±0,11х109/л (р<0,001). Приріст гемоглобіну відповідав середньому ступеню ЗДА – від 59,95±3,65 до 88,65±2,69 г/л (р<0,001). Відповідно зріс середній об’єм еритроцитів (р<0,001) та середній вміст (р<0,001) і середня концентрація (р<0.001) гемоглобіну в еритроцитах. Однак, і при зниженому рівні сЕПО регенераторна здатність червоного паростка крові була досить великою: рівень ретикулоцитів зріс від 4,34±0,18 до 6,58± 0,21 (р<0,001), як і РІ – від 2,44±0,09 до 4,23±0,23 (р<0,001). Істотна динаміка наступила і серед показників метаболізму заліза: зменшилась ЗЗЗСК від 107,95±4,52 до 50,1±1,4 мкмоль/л (р<0,001), ЛЗЗСК- від 103,78±4,69 до 40,1±1,7 мкмоль/л (р<0,001). Значно зросли, досягнувши нижніх величин норми, показники вмісту феритину від 17,32±2,1 до 25,21±1,33 мкг/л (р<0,01) і сироваткового заліза від 5,09±0,3 до 9,31±0,42 мкмоль/л (р<0,01) та КНТ від 5,06±0,5 до 23,6±3,1% (р<0,001). Отже, високий терапевтичний ефект у дітей зі зниженим рівнем сЕПО досягнуто завдяки поєднанню феротерапії з Гемаксом (рЕПО). Нами виявлено переважно сильні кореляційні зв’язки між досліджуваними показниками після лікування червоного паростка крові і метаболізму заліза у дітей зі зниженим рівнем сЕПО: гемоглобін-еритроцити (r=0,83, р<0,001), сироваткове залізо-еритроцити (r=0,81, р<0,001), еритроцити-сЕПО (r=0,69, р<0,001), сироваткове залізо-сЕПО (r=0,76, р<0,001). Середньої сили позитивні зв’язки спостерігалися рідше і виявлені між гемоглобіном і сЕПО (r=0,65, р<0,001), гемоглобіном і КНТ (r=0,36, р<0,05). І тільки між рівнем сЕПО і ЛЗЗСК виявлено негативний кореляційний зв’язок середньої сили (r=-0,34, р<0,05). Застосування з лікувальною метою препаратів рЕПО, здійснюючи прямий стимулюючий вплив на еритропоез, за нашими спостереженнями має переваги, як перед методами залізокоригуючої терапії, так і перед гемотрансфузіями, які супроводжуються практично неконтрольованим ризиком трансмісійних інфекцій, несприятливих реакцій та ускладнень.

Ефективність застосування рЕПО ми дослідили також шляхом вивчення його впливу на динаміку кисневотранспортної функції крові та рівень еритропоезу у 48 дітей, хворих на ЗДА, з адекватним рівнем сЕПО взятих з основної групи обстежених дітей. Медіана віку пацієнтів становила 4 роки 6 місяців. З них у 33 – була анемія важкого ступеня, у 15 – середньої важкості, із них 25 дітей дослідної групи отримувала крім базового лікування препарат рЕПО Гемакс у дозі 50 МО/кг 3 рази на тиждень, підшкірно, один тиждень, а 23 – склали контрольну групу. Контрольна група (23 дітей) була рандомізована з дослідною групою за 10 клінічними показниками і отримувала лише базову терапію. В обох групах дітей проводили динамічне клініко-біохімічне обстеження перед початком лікування та через 10-11 днів. За лабораторними показниками обидві групи були ідентичними (р>0,05), окрім нижчого рівня еритроцитів у дітей основної групи (р<0,001).

Порівняння ефективності лікування показало, що динамічні характеристики киснево-транспортної функції крові у дітей групи контролю під впливом базового лікування істотно не змінилися, тоді, як у групі дітей, що отримали курс рЕПО-терапії спостерігалось підвищення кисневого потоку від 1128±67 до 1315±77 мл/хв (р<0,05), відповідно зріс об’єм кисню на одиницю поверхні тіла (ІКП) від 639±44 до 795,3±77 мл/хв/м2 (р<0,05). В результаті підвищеного поступлення кисню в організм підвищились показники оксигенації крові: рО2 підвищився від 96,1±7,6 до 115,6±0,3 мм рт ст (р<0,05). В той же час сатурація кисню суттєво не змінилась (р<0,05). Отримані дані вказують на те, що зростання показників червоної крові свідчить про реалізацію гемічного резерву оксигенації у процесі лікування ЗДА. Позитивна динаміка показників кисневого балансу та системи регуляції еритропоезу підтверджують лікувальну ефективність рЕПО-терапії при ЗДА у дітей шляхом підвищення в першу чергу гемічної оксигенації організму.

В ході виконання поставлених задач нами включено до медикаментозної програми лікування ЗДА у дітей вітчизняний препарат групи синтетичних нейропептидів Даларгін. Позитивний клініко-гематологічний ефект Даларгіну визначається розвитком гіпотензивного ефекту внаслідок якого проявляються його стимулюючий ефект на еритропоез без небажаних побічних ефектів (Редькін Ю.В. і спіавт., 2002). Для цього з основної групи дітей, що знаходилися під нашим спостереженням, було вибрано 25 дітей, хворих на ЗДА середнього та важкого ступенів. У якості контролю використали результати обстежень 25 дітей з аналогічним діагнозом, які отримували базову терапію без стимуляції ЕПО-продукції. Результати оцінки лабораторних параметрів в процесі лікування показали динаміку гемограми у дітей, які отримували Даларгін у порівнянні з дітьми при базовій терапії. Після лікування Даларгіном спостерігали більший приріст гемоглобіну до 2,9±0,3 г/л добу (р<0,05), кількості еритроцитів до 0,18±0,02х 1012/л добу (р<0,05), а відповідно і вміст Нв в еритроцитах до 0,89±0,07 у.о. за добу (р<0,05) у порівнянні з показниками у дітей групи контролю. Паралельно у цієї групи дітей швидше спостерігалась і була більш виражена динаміка зменшення клінічних проявів сидеропенії та анемічної гіпоксії. Отримані нами результати підтверджують, що застосування Даларгіну у комплексному лікуванні дітей, хворих на ЗДА, у більшості випадків дає змогу подолати низьку терапевтичну ефективність базового лікування і досягти кращої зворотної динаміки клініко-лабораторних ознак ЗДА та одужання хворих. Для об’єктивної оцінки впливу Даларгіну на рівень сЕПО у дітей, хворих на ЗДА, використали номографічний метод, який підтвердив стимулюючий вплив його на синтез ЕПО, особливо при зниженому його рівні у сироватці крові.

Все наведене дає змогу зробити висновок про те, що запропонований номографічний спосіб інтерпретації результатів дослідження рівня ЕПО дозволяє покращити специфічність і чутливість даного методу діагностики і може застосовуватись для контролю якості лікування та динаміки одужання хворих.

**ВИСНОВКИ**

 В роботі наведені теоретичні узагальнення і нове рішення наукового завдання – підвищення ефективності діагностики залізодефіцитної анемії у дітей шляхом визначення сироваткового еритропоетину та підвищення ефективності лікування за рахунок використання препаратів Даларгін і рекомбінантного людського еритропоетину.

1. Провідну роль у розвитку залізодефіцитної анемії у дітей мають соціально-побутові умови, обтяжений анте-, інтранатальний анамнез, дефіцит заліза у матері під час вагітності, передчасне народження, раннє змішане і штучне вигодовування.

2. В клінічній картині захворювання переважають сидеропенічний синдрому і синдром анемічної гіпоксії, вираженість і частота яких наростають відповідно ступеню дефіциту заліза в організмі дитини. Серед клінічних при ЗДА переважають зміни центральної та периферичної нервової системи, порушення розвитку моторних і статичних функцій.

3. Розроблений метод номографічної оцінки адекватності рівня сироваткового ЕПО у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію дає змогу виявляти серед них осіб зі зниженим рівнем сироваткового еритропоетину. Факторами ризику зниженої продукції сЕПО є знижений рівень ретикулоцитів, ретикулоцитарного індексу, феритину сироватки крові хворих.

4. Визначено три типи порушень метаболізму заліза у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію: нормоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками обміну заліза (81,0%); гіпоеритропоетиновий тип з нормальними та субнормаль ними показниками обміну заліза (5,9%) та гіпоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками обміну заліза (13,1%).

5. Додаткове до базового лікування призначення Даларгіну показане при залізодефіцитній анемії усіх ступенів важкості з адекватним рівнем сЕПО та при зниженому його рівні у сироватці крові.

6. Доведено, що використання рЕПО є показаним при гіпоеритропоетиновому типі з нормальними та субнормальними показниками обміну заліза при залізодефіцитній анемії. При цьому у хворих дітей досягається істотна позитивна динаміка клініко-лабораторних показників та киснево-транспортної функції крові.

 **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

 1. Лікувально-профілактичним закладам практичної охорони здоров’я II-III рівнів акредитації пропонуються такі критерії зниженого рівня сироваткового еритропоетину у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію: значно знижений вміст ретикулоцитів, ретикулоцитарного індексу і сироваткового феритину та відсутність позитивної клініко-лабораторної динаміки в процесі феротерапії.

 2. Лікувально-профілактичним закладам III рівня акредитації запропоновано критерії патогенетичних типів порушень метаболізму заліза при залізодефіцитній анемії, які дають можливість диференційованої корекції лікування: нормоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками обміну заліза (низький вміст заліза, феритину у сироватці крові, знижена залізозв’язуюча здатність сироватки крові, нормальний рівень сЕПО), гіпоеритропоетиновий тип з нормальними та субнормальними показниками обміну заліза (значне зниження гемоглобіну, еритропоетину, помірно знижені вміст заліза і залізотранспортних білків) і гіпоеритропоетиновий тип зі зниженими показниками обміну заліза (помірне зниження усіх показників метаболізму заліза і сЕПО).

 3. Для лікування залізодефіцитної анемії у дітей усіх ступенів важкості рекомендується використовувати вітчизняний препарат Даларгін для стимуляції синтезу ендогенного еритропоетину: по 0,1 мл на кг маси тіла двічі на день, внутрішньом’язево, дітям перших двох років життя. Дітям з третього року життя препарат призначали по 1,0 мл на кг маси тіла двічі на день, внутрішньом’язево, впродовж 10 днів.

 4. При залізодефіцитній анемії у дітей зі зниженим рівнем сироваткового еритропоетину рекомендується рекомбінантні форми еритропоетину у дозі 50МО/кг 3 рази на тиждень, підшкірно, три ін’єкції.

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Клінічні та епідеміологічні особливості дефіцитних анемій у дітей Прикарпатського регіону впродовж останнього десятиліття: ретроспективне дослідження // Архів клінічної медицини. – 2003. – №1. – С. 86-87.
2. Значення еритропоетину у діагностиці і лікуванні анемічного синдрому у дітей // Сімейна медицина. – 2003. - №1-2. – С.88-94.
3. Динамічні характеристики кисневого балансу у дітей з анемічним синдромом під впливом лікування рекомбінантним еритропоетином // Нове в гематології та трансфузіології. - 2004. - №1. – С.133-137. (співав. Цимбаліста О.Л.) – Збір матеріалу, статистичну обробку даних та їх аналіз стосовно рівню еритропоетину та киснево-транспортних показників у дітей з різним ступенем ЗДА.
4. Діагностика синдрому неадекватної продукції еритропоетину і контроль ефективності лікування дітей, хворих на еритропоетин-дефіцитні анемії // Перинатологія та педіатрія. – 2005. – №1/2(23). – С. 128-130.
5. Недостатність еритропоетину як диференційна характеристика дефіциту заліза у дітей. Принципи корегуючої терапії анемічного синдрому // Галицький лікарський вісник. – 2006. –№ 2. – С.62-64. (співав. Цимбаліста О.Л.) – Збір матеріалу та його статистичний аналіз стосовно рівню еритропоетину у дітей з різним ступенем ЗДА, підготовка статті до друку.
6. Клініко-лабораторні критерії залізодефіцитної анемії у дітей // Архів клінічної медицини. – 2006. – №2. – С. 83-86. (співав. Цимбаліста О.Л.) –Збір матеріалу та його статистичний аналіз стосовно залізодефіцитної анемії у дітей, підготовка статті до друку.).
7. Патент на корисну модель «Спосіб лікування залізодефіцитної середньоважкого та важкого ступенів у дітей». – Патент на корисну модель № 06434, №u 2006 06434; Заявл. 09.06.06.; Опубл. (співавт. Цимбаліста О.Л.) – Збір матеріалу, підготовка до друку.

**АНОТАЦІЯ**

**Вовк З.В. Метаболізм заліза та диференційована корекція його порушень у дітей раннього та дошкільного віку, хворих на залізодефіцитну анемію.** - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10-педіатрія.-Івано-Франківський державний медичний університет. Київ, 2008р.

Дисертаційна робота присвячена питанням підвищення ефективності діагностики та лікування залізодефіцитної анемії у дітей на основі ретроспективного експертного аналізу 602 карт стаціонарних хворих за десятирічний період, а також проспективного аналізу. Під нашим спостереженням перебувала 151 дитина, хвора на залізодефіцитну анемію. Було вивчено співвідношення між показниками обміну заліза та вмісту ендогенного еритропоетину у сироватці крові.

Вивчено ефективність і визначено показання до призначення препаратів людського рекомбінантного еритропоетину при залізодефіцитній анемії у дітей. Запропоновано номографічний спосіб діагностики еритропоетинової недостатності та визначення ефективності лікування ЗДА у дітей. Розроблені діагностичні критерії та лікувальна програма для дітей з недостатністю сироваткового ЕПО.

Оцінено ефективність медикаментозної стимуляції рівня ендогенного еритропоетину у сироватці крові у дітей, хворих на залізодефіцитну анемію, рекомбінантним еритропоетином Гемакс а також похідним нейропептидів Даларгін.

За матеріалами дисертації впроваджена корисна модель „Спосіб лікування залізодефіцитної анемії у дітей”

 **Ключові слова:** залізодефіцитна анемія, діти, сироватковий еритропоетин, діагностика, еритропоетинова недостатність, критерії.

**АННОТАЦИЯ**

**Вовк З.В. Метаболизм железа и дифференциальная коррекция его нарушений у детей раннего и дошкольного возраста, больных железодефицитной анемией. – Рукопись.**

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.10 - педиатрия. – Ивано-Франковский государственный медицинский университет. Киев, 2008г.

 Диссертация посвящена вопросу повышения эффективности диагностики и лечения железодефицитной анемии (ЖДА) у детей. Проведено ретроспективный анализ 602 карт стационарных больных за 10 лет. При проспективном анализе обследован 151 ребёнок с железодефицитной анемией. Госпитализации подлежали преимущественно дети с тяжелой степенью ЖДА. Наибольше случаев последней было среди детей второго года жизни. Клиническая картина заболевания определялась симптомами сидеропении и анемической гипоксии, выраженность и частота которых нарастала соответственно степени ЖДА. Случаи тяжелой степени ЖДА чаще наблюдались у детей Лесостепи и Прикарпатья. Факторами риска развития ЖДА у обследованных детей были отягощенный антенатальный (экстрагенитальная патология, гестозы беременности и ЖДА у матери), интранатальный анамнез (гипоксия плода, кесарево сечение) недоношенность, нерациональное искусственное вскармливание. У детей всех степеней тяжести ЖДА выявлено существенное отличие при поступлении и после базисной терапии, но у 4,2% из них не наступило существенного клинического эффекта в течении двух месяцев. Критерием эффективности лечения была положительная динамика регенераторной способности красного ростка крови и сывороточного железа.

На проспективном этапе исследования преимущественно госпитализированы дети, больные ЖДА тяжолой степени. С нарастанием степени тяжести ЖДА снижаются показатели красного ростка крови, изменяются показатели метаболизма железа (уменьшаются уровень ферритина в сыворотке крови и концентрация насыщения железом трансфферина), увеличивается общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки крови.

Изучена эффективность и выделены показания к применению препаратов человеческого рекомбинантного эритропоэтина при железодефицитной анемии у детей.

Предложено номографический способ интерпретации результатов исследования уровня сывороточного эритропоэтина (сЭПО). С нарастанием степени тяжести ЖДА возрастает содержание сЭПО. У 19,0% преимущественно с тяжелой степенью заболевания выявлено сниженный уровень сЭПО соответственно степени тяжести ЖДА.

Среди обследованных детей, больных ЖДА, выявлены три типа распределения показателей обмена железа и уровня сЭПО. Нормопоэтический тип со сниженными показателями обмена железа, гипоэритропоэтический тип с нормальными и субнормальными показателями обмена железа и гипоэритропоэтический тип со сниженными показателями обмена железа. У детей контрольной группы выявлено нормальное содержание всех изучаемых показателей. Изучено соотношение между показателями обмена железа и эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови.

 Разработаны диагностические критерии и лечебная программа для детей с недостаточностью сывороточного ЭПО.

 Изучена эффективность медикаментозной стимуляции уровня эндогенного эритропоэтина в сыворотке крови у детей, больных железодефицитной анемией, рекомбинантным эритропоэтином Гемакс, а также производным нейропептидов Даларгин.

 Сопоставление эффективности лечения показало, что динамические характеристики кислородно-транспортной функции крови у детей группы контроля при базисной терапии существенно не изменились, тогда как в группе детей, которые прошли курс рЭПО-терапии наблюдалось повышение кислородного потока, соответственно вырос обьём кислорода на единицу поверхности тела, в результате повышенного поступления кислорода возросли показатели оксигенации крови, в то же время сатурация кислорода существенно не изменилась. Позитивная динамика показателей кислородного баланса и системы регуляции эритропоэза подтверждают лечебную эффективность рЭПО-терапии при ЖДА у детей путём повышения гемической оксигенации организма.

 **Ключевые слова:** железодефицитная анемия, дети, сывороточный эритропоэтин, диагностика, эритропоэтиновая недостаточность, критерии.

**ANNOTATION**

**Vovk Z.V. Iron metabolism and differentiated correction of its disturbances in children of early and preschool age ill with iron deficient anemia. - Manuscript.**

Thesis for a Candidate degree in medicai sciences by speciality 14.01.10 – pediatrics. – Ivano-Frankivsk State Medical University. – Kyiv, 2008.

 The thesis is dedicated to problems of increasing the effectiveness of diagnostics and treatment of iron deficient anemia in children on the basis of retrospective expert analysis of 602 case records of hospital patients for ten years period as prospective analysis. There were 151 children with iron deficient anemia under our observation. Correlation between iron metabolism and endogen erythropoietin content in blood serum was investigated.

 Effectiveness of the use and indication medicines of human recombinant erythropoietin deficiency diagnostics and determination of IDA treatment effectiveness in children have been worked out.

 Effectiveness of medicinal stimulation of endogen erythropoietin level in blood serum of children with iron deficient anemia with the use recombinant erythropoietin Hemax and neuropeptide derivative Dalargin has been estimated.

 Useful model „Method of iron deficient anemia treatment in children” has been adopted using the thesis materials.

 Key words: iron deficient anemia, children, serum erythropoietin, diagnostics, erythropoietin deficiency, criteria.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

|  |  |
| --- | --- |
| ДЗ |  -дефіцит заліза |
| ЕКГ | - електрокардіограма |
| ЕПО | - еритропоетин |
| Ер | - еритроцити |
| ЗДА | - залізодефіцитна анемія |
| ЗЗЗС | - залізозв’язуюча здатність сироватки |
| ІКП | - індекс кисневого потоку |
| КП |  - кольоровий показник |
| ЛДЗ | - латентний дефіцит заліза |
| ЛЗЗЗ | - латентна залізозв’язуюча здатність |
| ЛІІ | - лімфоцитарний індекс інтоксикації |
| МКХ | - міжнародна класифікація хвороб |
| Н-ЕПО | - недостатність еритропоетину |
| ОТК | - об’ємний транспорт кисню |
| РІ | - ретикулоцитарний індекс |
| рлЕПО  | - рекомбінантний людський еритропоетин |
| СДТ | - середньодобова температура тіла |
| сЕПО | - сироватковий еритропоетин |
| СНПЕ | - синдром неадекватної продукції еритропоетину  |
| СЗП | - свіжозаморожена плазма |
| УЗД | - ультразвукове дослідження |
| ШОЕ | - швидкість осідання еритроцитів |
| Нв | - гемоглобін |
| Нt | - гематокрит |
| MCH | - середній вміст гемоглобіну в еритроциті |
| MCHС | - середня концентрація гемоглобіну в еритроциті |
| MCV | - середній об’єм еритроцита |
| n | - кількість спостережень |
| р | - достовірність розбіжностей між показниками |
| рткО2 | - парціальной тиск кисню у крові |

# Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>