

УДК [618.2/3+616-053.2]:577.118
КП
№ держреєстрації 01006U001936
Інв. № 89.01.07.06-07

Міністерство освіти України
Сумський державний університет
(СумДУ)
40007, м.Суми, вул. Римського-Корсакова, 2.
Тел. (0542) 33-41-08, факс (0542) 33-40-58

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор СумДУ
з наукової роботи
д.ф.-мат.н., доцент
_____ А.М.Чорноус
2007.12.27

ЗВІТ
ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНИЦЬКУ РОБОТУ
МІКРОЕЛЕМЕНТОЗИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК І ДІТЕЙ
РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

(заключний)

Начальник НДС
к.т.н., доцент

В.А.Осіпов

Керівник теми
доктор мед.наук, проф.

В.Е.Маркевич

2007.12.19

2007

Рукопис закінчено 2 грудня 2007 р.

Результати роботи розглянуто на засіданні наукової ради СумДУ,
протокол від 27 грудня 2007 №

СПИСОК ВИКОНАВЦІВ

Керівник роботи доктор мед.наук, проф.	Маркевич В.Е. (розділ 4, висновки, практичні рекомендації)
Відповідальний виконавець канд.мед.наук, доцент	Тарасова І.В (розділ 1, обговорення)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	Зайцев І.Е. (розділ 3)
Виконавець канд.мед.наук, доцент	Лобода А.М. (розділ 5)
Виконавець аспірант	Турова Л.О. (розділ 6)
Виконавець аспірант	Козирь Ю.М. (розділ 7)
Виконавець аспірант	Аль Таххан І.Г. (розділ 2)
Виконавець аспірант	Шевченко Ю.Ю. (розділ 8)
Виконавець лікар	Маркевич В.В. (розділ 9)

Реферат

Звіт про НДР: 131 с., 37 табл., 5 рисунків, 196 джерел

Об'єкт дослідження. Вагітні жінки без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії, вагітні із залізодефіцитною анемією; здорові новонароджені та новонароджені зі ЗВУР; недоношені діти; діти пре- та пубертатного віку.

Мета і задачі дослідження. Дослідити забезпеченість мікроелементами вагітних жінок, здорових новонароджених, новонароджених зі ЗВУР, недоношених новонароджених та дітей пре- та пубертатного віку. Підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів у разі ранньої анемії у передчасно народжених немовлят та при залізодефіцитній анемії у вагітних.

Методи дослідження полягають в одержанні кількісних та якісних параметрів червоної крові у вагітних з анемією та дітей різних вікових груп, даних вмісту мікроелементів, який визначався методом атомно-абсорбційної маспектрофотометрії на спектрофотометрі та визначення впливу лікувального комплексу на мікроелементний обмін. Статистичний – для оцінки вірогідності отриманих результатів дослідження.

При проведенні дослідження встановлено, що у жінок з фізіологічним перебігом вагітності виникає мікроелементоз, який створює передумови для розвитку залізодефіцитної анемії. Кількість депонованого заліза досягає мінімальної фізіологічної межі у II триместрі. Досліджені показники співвідношення сироваткового заліза та інших мікроелементів у вагітних з анемією. На основі вивчення мікроелементного забезпечення новонароджених з РАН встановлений дисбаланс мікроелементів заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові. Вивчений обмін мікроелементів в системі мати-плацента-плід-новонароджений у здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР. У дітей пре- та пубертатного віку залізодефіцитні стани виникають на фоні дефіциту заліза, міді та марганцю. Обґрунтована доцільність застосування Мальтофера для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних та використання комплексу препаратів (Епокрин, мальтофер, вітаміни А, С, Е) для лікування РАН.

МІКРОЕЛЕМЕНТОЗИ, АНЕМІЯ, НОВОНАРОДЖЕНІ, ЗАТРИМКА ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ, РАННЯ АНЕМІЯ НЕДОНОШЕНИХ, ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІ СТАНИ, ЗАЛІЗО, МІДЬ, ЦИНК, КОБАЛЬТ, МАРГАНЕЦЬ, НІКЕЛЬ, МАЛЬТОФЕР, ЕПОКРИН.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	4
--------------------------------	---

ВСТУП.....	5-10
РОЗДІЛ 1. ВИБІР НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	11-29
1.1 Роль мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності дитячого організму.....	11-17
1.2 Обмін заліза та інших мікроелементів у вагітних жінок та плода.....	18-21
1.3 Роль мікроелементів в процесах кровотворення та їх вплив на виникнення РАН.....	21-23
1.4 Профілактика та лікування РАН.....	24-27
1.5 Сучасний стан та перспективи вирішення проблеми лікування залізодефіцитної анемії у вагітних.....	27-29
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	30-34
2.1 Матеріали та об'єм досліджень.....	30-33
2.2 Лабораторні методи.....	33-34
РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК ТА ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП.....	35-50
3.1 Характеристика вагітних жінок без клініко- лабораторних проявів залізодефіцитної анемії та жінок з анемією вагітних.....	35-37
3.2 Характеристика вагітних жінок, їх здорових новонароджених та вагітних, що народили дітей з ознаками ЗВУР.....	38-41
3.3 Характеристика новонароджених, які отримували лікування РАН.....	41-46
3.4 Характеристика дітей пре- та пубертатного віку.....	46-50
РОЗДІЛ 4 СТАН ДЕПО ЗАЛІЗА ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ ЖІНОК БЕЗ ЗДА ТА ЖІНОК З АНЕМІЄЮ ВАГІТНИХ.....	51-56

РОЗДІЛ 5 МІКРОЕЛЕМЕНТНА ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД-НОВОНАРОДЖЕНИЙ.....	57-63
РОЗДІЛ 6 ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ЗВУР.....	64-74
РОЗДІЛ 7 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИМИ СТАНАМИ.....	75-76
РОЗДІЛ 8 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РАННЬОЇ АНЕМІЇ НЕДОНОШЕНИХ	77-78
РОЗДІЛ 9 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ПРЕПАРАТОМ МАЛЬТОФЕР	87-92
ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	93-110
ВИСНОВКИ	111-112
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	113
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	114-131

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЗДА – залізодефіцитна анемія

АВ – анемія вагітних

РАН – рання анемія недоношених

RBC (Red Blood Cells) - еритроцити

HGB (Hemoglobin) - концентрація гемоглобіну

СЗ – сироваткове залізо

ЗЗЗС – загальна залізо зв'язуюча здатність сироватки

СФ – сироватковий феритин

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

ЛДЗ – латентний дефіцит заліза

ЗДС – залізодефіцитні стани

Лр-ЕПО – людський рекомбінантний еритропоетин

МЕ - мікроелементи

Fe – залізо

Cu – мідь

Zn - цинк

Co – кобальт

Ni – нікель

Al - алюміній

Cr - хром

Pb - свинець

ВСТУП

Актуальність проблеми. Мікроелементози надзвичайно актуальна проблема сучасної медицини. Актуальність визначається частотою і тяжкістю екологічно залежних захворювань, які виникають в наслідок техногенного прогресу та стану довкілля. Крім того в харчовому раціоні спостерігається зменшення питомої ваги есенціальних та мінорних компонентів їжі, насамперед мікроелементів. Ці явища лежать в основі розвитку мікроелементозів. Вони можуть перебігати субклінічно, або викликати різноманітні хвороби. Надзвичайно актуальна проблема мікроелементозів для організму що росте та розвивається, тобто для дітей. Епідеміологія мікроелементозів, етіологія, їх характеристика, шляхи корекції вивчені недостатньо.

Анемія вагітних – найбільш поширена акушерська патологія. Вона спостерігається у 21-80% вагітних [1 - 12].

В Україні залізодефіцитна анемія посіла провідне місце серед ускладнень вагітності [13, 14]. Частота цієї патології за останні роки зросла більше ніж у 10 разів і становить 76,4-87% [15 - 17]. У кінці вагітності залізодефіцитну анемію діагностують у 73% - 91,7% жінок [18, 19].

Анемія вагітних є актуальною проблемою. Вона суттєво погіршує перебіг вагітності та пологів, сприяє підвищенню захворюваності жінок, порушує розвиток плода, значно підвищує частоту патологічних станів та захворюваність новонароджених і малюків.

Анемії вагітних присвячено багато досліджень. Разом з тим причини і механізми її розвитку залишаються предметом широкої дискусії і потребують подальшого вивчення.

Потребують поглибленого вивчення стан депо заліза та значення дефіциту і особливо дисбалансу заліза та інших мікроелементів, а також динаміка їх плазмового та еритроцитарного пулу під час розвитку анемії вагітних.

Анемічний синдром - актуальна проблема сучасної клінічної медицини. За даними ВООЗ, 20% населення земної кулі страждає від прихованого чи явного дефіциту заліза [20].

До розвитку дефіциту заліза особливо схильні вагітні та діти раннього віку, що пов'язано з високою потребою та зниженням його депонування [21-24].

Виділяють три стадії дефіциту заліза. 1. Прелатентний дефіцит заліза-зменшення запасів заліза у тканинах організму без зменшення концентрації сироваткового заліза. 2. Латентний дефіцит заліза – спустошення запасів заліза в депо при збереженні концентрації гемоглобіну в периферичній крові вище нижньої межі норми. 3. Залізодефіцитна анемія – зниження концентрації гемоглобіну нижче фізіологічних величин [25-27]. Залежно від концентрації гемоглобіну виділяють наступні ступені тяжкості перебігу залізодефіцитної анемії: легкий ступінь – концентрація гемоглобіну становить 110-91 г/л, ступінь середньої тяжкості – 90-71 г/л, тяжкий – 70-51 г/л, надтяжкий ступінь – 50 г/л і менше. Окрім того, при визначенні ступеня тяжкості перебігу залізодефіцитної анемії важливо враховувати ступені гіпохромії еритроцитів, анізоцитозу, поїкілоцитозу, поліхромазії а також сироватковий вміст заліза, феритину, пірвіноградної та молочної кислоти, вільного гістаміну та серотоніну [26].

Більш ніж 600 мільйонів людей мають прояви залізодефіцитної анемії [21]. Особливо високою є захворюваність на залізодефіцитну анемію в країнах з низьким соціально – економічним рівнем, де її частота коливається від 30 до 90% [28].

В Україні частота залізодефіцитної анемії серед дівчаток-підлітків катастрофічно збільшується. Так, тільки за період з 1993 по 1998 роки її поширеність зросла в 5 разів [29, 30].

В етіології та патогенезі залізодефіцитних станів та анемії у дітей шкільного віку важливу роль відіграють дизбаланс та дефіцит мікроелементів. Ця проблема у школярів вивчена недостатньо. Потребні подальші розробки заходів по своєчасній діагностиці залізодефіцитних станів, протоколів корекції

з урахуванням наявних змін в обміні заліза та мікроелементів у дітей пре- та пубертатного віку.

В Україні щорічно народжується близько 20000 недоношених немовлят. Анемія у передчасно народжених дітей - це важлива медико-соціальна проблема з огляду її високої частоти, суттєвого погіршення якості життя новонароджених, виникнення різних порушень в неонатальному і подальших періодах життя дітей.

Не з'ясовані особливості стану депо заліза і вмісту заліза, міді, цинку в сироватці крові і еритроцитах новонароджених у разі розвитку РАН.

На даний час, ще недостатньо обґрунтовані рекомендації щодо профілактики та лікування РАН. Зокрема не напрацьовані рекомендації відносно доцільності використання лрЕПО. Не з'ясовані питання, що стосуються дозування, шляху та кратності введення, часу початку та тривалості курсу еритропоетинотерапії. Важливим є питання про використання препаратів заліза, інших мікроелементів і вітамінотерапії у разі застосування препаратів лрЕПО з метою профілактики та лікування анемії у недоношених новонароджених.

Мета і задачі дослідження. Дослідити забезпеченість мікроелементами вагітних жінок, здорових новонароджених, новонароджених зі ЗВУР, недоношених новонароджених та дітей пре- та пубертатного віку. Підвищити ефективність лікувально-профілактичних заходів у разі ранньої анемії у передчасно народжених немовлят та при залізодефіцитній анемії у вагітних.

Поставлена мета реалізована шляхом вирішення наступних завдань:

- вивчити забезпеченість мікроелементами жінок з фізіологічним перебігом вагітності та жінок, що народили дітей зі ЗВУР;
- дослідити роль плаценти у мікроелементному забезпеченні плода;
- дослідити особливості мікроелементного статусу здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР;

- дослідити стан депо заліза та забезпеченість еритроцитарного та сироваткового пулу залізом, міддю, цинком, кобальтом, нікелем у здорових та вагітних, що хворіють на залізодефіцитну анемію;
- на підставі результатів дослідження підвищити ефективність лікувальних заходів анемії вагітних шляхом використання новітніх феропрепаратів;
- дослідити мікроелементний статус у дітей пре- та пубертатного віку з залізодефіцитними станами;
- вивчити стан депо заліза та міді, роль дефіциту та дисбаланс заліза, міді, цинку в патогенезі РАН;
- вивчити стан депо заліза та міді, вміст мікроелементів (заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові) в ході профілактики та лікування РАН препаратами людського рекомбінантного еритропоєтину, тривалентного заліза та вітамінним комплексом.

Об'єкт дослідження. Вагітні жінки без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії, вагітні із залізодефіцитною анемією; здорові новонароджені та новонароджені зі ЗВУР; недоношені діти; діти пре- та пубертатного віку.

Предмет дослідження. Стан мікроелементного забезпечення у вагітних жінок без клінічних та лабораторних проявів анемії, у вагітних із залізодефіцитною анемією, у новонароджених з ранньою анемією недоношених, у здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР, дітей пре- та пубертатного віку.

Методи дослідження. Клінічні, лабораторні, атомно-абсорбційної маспектрофотометрії, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Досліджена забезпеченість мікроелементами Fe, Cu, Zn, Ni, Co, еритроцитарного та сироваткового пулу у разі залізодефіцитної анемії у вагітних, визначені нормативні показники вмісту мікроелементів Fe, Cu, Zn, Ni, Co у сироватці та еритроцитах при фізіологічному перебігу процесу гестації. Обґрунтовані доцільність та

ефективність використання для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок препаратів на основі гідроксид-полімальтозного комплексу заліза. Досліджена забезпеченість мікроелементами (залізо, мідь, цинк) сироватки крові та еритроцитів умовно здорових недоношених новонароджених та дітей з РАН, а також зміни мікроелементного статусу при лікуванні та профілактиці анемії лрЕПО, тривалентного заліза та вітамінним комплексом.

Вивчений стан депо заліза та міді у разі використання для профілактики лікування РАН комплексу людського рекомбінантного еритропоєтину, тривалентного заліза та вітамінних препаратів.

Обґрунтована доцільність застосування лрЕПО, препарату тривалентного заліза та вітамінного комплексу для лікування РАН у дітей та переваги профілактичного їх використання.

Встановлені нормативні показники вмісту мікроелементів в сироватці крові, еритроцитах вагітних жінок здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР. Вивчені особливості трансплацентарного транспорту мікроелементів від матері до плода, визначені рівень та стан їх депо у плаценті.

Вивчена частота залізодефіцитних станів та залізодефіцитної анемії у дітей пре- та пубертатного віку. Вивчений стан мікроелементного обміну у дітей з залізодефіцитними станами.

Практичне значення одержаних результатів.

У результаті виконання роботи доведено необхідність ретельного обстеження стану депо заліза, мікроелементного забезпечення у жінок з початку взяття їх на облік з приводу вагітності та корекції дефіциту заліза і дисбалансу мікроелементів.

Визначені нормативні показники вмісту мікроелементів (цинку, міді, кобальту, нікелю) у сироватці крові жінок у разі фізіологічного перебігу вагітності.

Використання препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо

заліза та фізіологічного балансу заліза з іншими мікроелементами, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

В результаті проведених досліджень запропонована схема лікування РАН з використанням препаратів людського рекомбінантного еритропоєтину, тривалентного заліза та вітамінного комплексу А, С, Е. Її застосування дозволяє значно підвищити ефективність лікування, зменшити частоту переливань еритроцитарної маси, не має побічних наслідків та добре переноситься.

Вивчена забезпеченість мікроелементами здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР, досліджена роль плаценти у мікроелементному забезпеченні плода.

Вивчений мікроелементний статус у дітей пре- та пубертатного віку з залізодефіцитними станами.

РОЗДІЛ 1 ВИБІР НАПРЯМКУ ДОСЛІДЖЕННЯ

1.1 Роль мікроелементів у забезпеченні життєдіяльності дитячого організму

Актуальність проблеми мікроелементозів для сучасної медицини визначається зростанням частоти і тяжкості перебігу екологічно залежних захворювань, що виникають внаслідок техногенного прогресу та погіршення стану довкілля [31, 32]. Окрім того, у харчовому раціоні сучасної людини спостерігається зменшення питомої ваги ряду есенціальних, мінорних компонентів їжі, насамперед, мікроелементів (МЕ) [33-35]. Порушення балансу МЕ називають мікроелементозами [33,36,37]. Вони можуть перебігати субклінічно і супроводжуватись розвитком порушень в органах та системах організму, або спричиняти виникнення хвороб [33, 34].

Підвищені концентрації мікроелементів становлять особливу загрозу для здоров'я дитини. Структурно-функціональні особливості дитячого організму обумовлюють підвищену чутливість органів до дії шкідливих факторів, особливо в критичні періоди розвитку. Мікроелементи здатні пошкоджувати структуру деяких генів, впливати на процеси мітозу, диференційовки та загибелі клітин, що має значення для органогенезу, розвитку спадкових, вроджених захворювань [38].

На сьогодні є доведеним, що до біосубстратів людського організму входять 50 мінеральних елементів. Із них 26 є необхідними для забезпечення життєдіяльності [35]. МЕ називають 14 елементів, концентрація яких в організмі не перевищує 0,01%. Це такі МЕ: залізо, цинк, мідь, марганець, кобальт, олово, селен, нікель, хром, молібден, йод, ванадій, фтор, кремній [31, 39]. Причому, виявлені біохімічні розлади можна упередити чи усунути введенням МЕ, якого недостає. Ці критерії є визначальними для біогенності кожного з МЕ. Існує група хімічних елементів фізіологічні ефекти яких встановлені, але ще не доведена їх необхідність для забезпечення життєдіяльності. Це стронцій, кадмій, свинець, бром та бор. Для невеликої групи МЕ встановленні їх токсичні властивості. Це свинець, миш'як, ртуть, кадмій [32, 35, 40]. Чітко розмежувати МЕ на токсичні та життєво необхідні буває часто неможливо, оскільки відповідний ефект МЕ визначається його дозою. Цілий ряд МЕ є

складовою частиною ферментів, або їх присутність необхідна для виконання ферментом певних функцій. МЕ можуть виконувати роль прискорювачів чи уповільнювачів перебігу біохімічних реакцій.

Біологічна ефективність використання МЕ, що поступили в організм, визначається рівнем збалансованості раціонів поживними і біологічно активними речовинами, ступенем засвоєння та депонування МЕ, взаємодією їх між собою та іншими сполуками у процесах травлення, всмоктування, транспортування, проміжного обміну, засвоєння, екскреції, станом регуляторних систем, віком, статтю, загальним фізіологічним станом організму тощо [35, 40, 41].

Залізо є найважливішим мікроелементом, який необхідний для нормальної життєдіяльності організму. Воно відіграє велику роль в окисно-відновлювальних процесах, входить до складу гемоглобіну еритроцитів, міоглобіну та багатьох ферментів, бере участь у процесах кровотворення, забезпечує транспорт кисню до всіх органів та тканин організму людини, адекватний його вміст в організмі сприяє повноцінному функціонуванню складових неспецифічного захисту, клітинного та місцевого імунітету, повноцінному фагоцитозу, достатньої активності природних кілерів, синтезу лізоциму, інтерферону [42, 43].

Дефіцит заліза є найпоширенішим мікроелементозом [44]. Серед осіб молодого (ювенільний період) віку 50% мають латентний дефіцит заліза чи ЗДА, а серед жінок дорослого віку — 30% мають дефіцит заліза. Дефіцит заліза призводить до зниження працездатності, продуктивності праці, погіршує перебіг захворювань із якими поєднується [45, 46].

Дефіцит заліза (ДЗ) в організмі людини є дуже розповсюдженим мікроелементозом. Маніфестним проявом ДЗ є залізодефіцитна анемія (ЗДА). Частота її виявлення у дітей різних вікових груп коливається від 3 % до 73 % [47-49].

Метаболізм заліза тісно пов'язаний з обміном інших мікроелементів в організмі. Дефіцит заліза може виникати при порушеннях метаболізму інших мікроелементів – міді, цинку, марганцю [50-52].

За поширенням в організмі людини цинк займає друге місце після заліза [53-55].

Цинк – ростовий фактор, який має значення в гемопоезі, тому при його дефіциті може виникати анемія [56,57]. Цинкозалежними є низка гормонів, зокрема адренкортикотропний, соматотропний, гонадотропні гормони [58-60]. Є дані, що низький рівень цинку в крові є одним із факторів ризику виникнення алергії. Нечисленні експериментальні праці свідчать про участь цинку в енергетичному обміні [61-63].

Цинк є конкурентом міді у процесах абсорбції у кишечнику, тому при високій його концентрації може розвинутися дефіцит міді в організмі [64,65]. При дефіциті заліза всмоктування цинку збільшується за рахунок зв'язування його внутрішньоклітинним феритином [66]. Надходження цинку у кількості, яка перевищує фізіологічну потребу, призводить не до накопичення, а до виведення цинку [67,68].

Гематологічним проявом гіпоцинкозу є анемія, яка у разі ізольованого дефіциту цинку має макроцитарний характер, оскільки цинк впливає на процеси синтезу ДНК, РНК, білків, поділ клітин, або мікроцитарний - при полідефіцитному походженні, оскільки обмін цинку пов'язаний із метаболізмом заліза, міді, інших МЕ, від нього залежить включення та вивільнення заліза із феритину [40, 44, 46].

Добова потреба у цинку складає 15 мг [69-71]. Розподіл цинку в тканинах є не однаковим, найбагатші на цинк - простата, печінка, нирки, м'язи, підшлункова залоза, гіпофіз. У плазмі крові близько 1/3 частина цинку є слабо зв'язаною із імідазольними групами альбуміну, а 2/3 його кількості, міцно зв'язані з глобулінами. Екскреція із сечею цинку в нормі складає близько 1 мкмоль/ добу. У материнському молоці цинку міститься 20 мкг/л. Цинк безпосередньо впливає на процеси включення та вивільнення заліза з феритину та процеси поділу попередників еритроцитів через регулювання синтезу РНК та ДНК. В еритроцитах основна кількість цинку входить до складу карбоангідрази (0,33%).

Дефіцит цинку може виникати у вагітних у наслідок підвищених потреб у ньому при формуванні плода. Для синдрому недостатності цинку при вагітності характерними

є підвищена хворобливість, швидка втомлюваність, атонічність матки, викидні та невиношуваність вагітності [31, 36].

Недостатність цинку у вагітних супроводжується підвищенням частоти передчасних пологів, слабкістю родової діяльності, атонічними кровотечами, виникненням вад у новонароджених, внутрішньоутробною затримкою росту [72,73].

Найбільш постійним симптомом цинк дефіцитного стану у дітей є затримка фізичного розвитку, також спостерігаються зниження апетиту, анемія, алергічні захворювання, гіперактивність, дерматит, дефіцит маси, зниження гостроти зору, випадіння волосся [74].

На фоні дефіциту цинку може відбуватися затримка статевого розвитку у хлопчиків та втрата сперматозоїдами здатності до запліднення яйцеклітини у чоловіків [75,76].

Дефіцит міді є також поширеним мікроелементозом, одним із гематологічних проявів якого може бути гіпохромна анемія, що перебігає у поєднанні з нейтропенією та вторинним порушенням метаболізму заліза [31, 77, 78]. Організм дорослої людини містить близько 80 мг міді, або, в середньому, 1,7 мкг/кг маси тіла (у дітей – 4 мкг/кг). Близько 0,5 мг міді втрачається під час менструального циклу. Втрати міді під час лактації сягають близько 0,4 мг/добу [41, 70].

У плазмі крові мідь зв'язується із альбуміном, що транспортує її до місць депонування (в основному, печінка), де відбувається її накопичення або вивільнення для включення в еритрокупреїн, церулоплазмін (93% міді плазми знаходяться у складі цієї оксидази) та мідьмісткі ферменти [40, 70, 77]. Нестача міді у переважній більшості випадків пов'язана з недостатнім вживанням з їжею (первинний дефіцит) або є вторинною внаслідок порушення всмоктування в травному тракті чи тривалої діареї. При дефіциті міді виявляють гіпокупремію, зниження рівня церулоплазміну у плазмі крові, зниження показників метаболізму заліза, гіпопротеїнемію.

Перший рік життя дитини є критичним періодом для адекватного засвоєння міді, тому що швидкий ріст скелету і мозку збільшує потребу організму в цьому елементі. У недоношених дітей небезпека розвитку дефіциту

міді збільшується внаслідок недостатнього накопичення її в печінці при передчасних пологах і більш тривалого періоду швидкого росту у порівнянні з доношеними дітьми. Вважається, що печинкові запаси міді повинні забезпечити мінімальні потреби в ранньому постнатальному періоді.

Гіпокупремія описана при порушенні синтезу церулоплазміну у новонароджених [79]. Недоношені діти складають групу ризику по розвитку ДМ, оскільки у них її запаси в депо значно нижчі, ніж у доношених дітей. ДМ під час вагітності призводить до загибелі плодів, високого проценту випадків утробних аномалій внутрішніх органів (вади серця, аномалії кровоносних судин), порушенню росту та гемопоезу плода [80]. Дефіцит міді у новонароджених і грудних дітей проявляється м'язевою гіпотонією, порушенням кровообігу, змінами кісткової тканини, гепатоспленомегалією. Він негативно впливає на кровотворення, всмоктування заліза, процеси мієлінізації у нервовій системі, посилює схильність до бронхіальної астми, алергодерматозів, кардіопатій, вітіліго та багатьох інших захворювань [81,82].

Кобальт прискорює дозрівання клітин еритроїдного ряду і вихід зрілих еритроцитів у циркуляторне русло. Сполуки кобальту, значно стимулюючи еритропоез, спричинюють зміну фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Кобальт, як складова частина входить до вітаміну В₁₂ (кобаламіну). При дефіциті кобальту замість нормального кровотворення відбувається мегалабластичне, що супроводжується розвитком специфічної анемії. Утворення мегалабластів пов'язане з порушенням синтезу ДНК [44, 45, 48].

В організмі дорослого кількість кобальту становить $1 \cdot 10^5$ маси, а добова потреба складає 0,05— 0,2 мкг [44, 48, 82]. Середньодобове споживання у фізіологічно збалансованому раціоні коливається від 14 до 78 мкг. Немовлята з материнським молоком споживають кобальту 5— 8 мкг/добу. Токсичну дію кобальт може справляти на вагітних та розвиток плоду.

Окрім того, сполуки кобальту покращують засвоєння заліза, ретинолу, токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти та посилюють синтез цианокобаламіну [83].

Хром є каталізатором, що позитивно впливає на процеси кровотворення, діяльність багатьох ферментів. Він є складовою частиною травного ферменту трипсіну (один атом хрому на кожен молекулу фермента), бере участь у стабілізації структури нуклеїнових кислот, процесах утворення та активації інсуліну, обміну глюкози. Є відомості про можливу роль хрому у порушеннях функції щитовидної залози [84]. Біологічну активність хрому пояснюють, головним чином, його здатністю утворювати комплексні сполуки.

Вміст хрому в крові – 1,44-3,08 нмоль/л. У добовій сечі хрому міститься менше 1 мкг. При дефіциті хрому спостерігаються периферичні нейропатії, зниження маси тіла, втрата толерантності до глюкози, підвищення рівню ліпідів та інсуліну в крові, глюкозурія, затримка росту, зниження запліднення, слабкість.

Доросла людина споживає з їжею 52—78 мкг хрому. Добова потреба складає 0,05—0,15 мг. Шестивалентний хром є біологічно недоступним.

При надлишковому надходженні в організм, особливо шестивалентного хрому, можуть виникати канцерогенний та алергізуючий ефекти, а також ураження шкіри – дерматити та екземи, астматичні бронхіти або бронхіальна астма. Окрім специфічних ефектів, контакт із сполуками хрому сприяє більш частому розвитку гастритів, гепатитів, астено-невротичних розладів, порушень регуляції судинного тонуусу та серцевої діяльності [33, 85].

Свинець є одним з найбільш токсичних і небезпечних важких металів. Як надзвичайно розповсюджена в навколишньому середовищі токсична речовина він включений до списку пріоритетних забруднювачів багатьма міжнародними організаціями. Цей мікроелемент є причиною цілого ряду розумових і фізичних порушень, зниження інтенсивності синтезу гема, розвитку анемії, підвищення порогу слухового сприйняття та зниження рівня вітаміну D у крові. Особлива увага приділяється розвитку нейротоксичних порушень, що впливають переважно на когнітивні функції дитини, які зберігаються навіть після зниження рівня свинцю в крові. Виявлена пряма залежність між накопиченням свинцю в організмі дитини та зниженнями інтелектуального

коефіцієнту (IQ), спроможності до концентрування уваги, орієнтації, порушенням мовних і нейромоторних функцій [86].

Встановлений статистично вірогідний зв'язок між постнатальним рівнем свинцю в крові в межах 0,48-1,20 мкМ/л (100-249 мкг/л) і підвищеною гіперактивністю, неуважністю та ін. [87].

Ризик розумового накопичення в організмі дитини свинцю може підвищуватися під впливом інших факторів пре- та неонатального періодів, зокрема, підвищеного рівня полютантів у навколишньому середовищі, різних хронічних захворювань і елементарних розладів. Це підтверджується даними про те, що майже у 44% дітей у великих містах можуть виникати проблеми в поведінці та навчанні, обумовлені впливом свинцю [88].

Алюміній належить до незамінних для організму МЕ. Добова потреба у ньому складає 49— 50 мг, а загальна кількість в організмі — $1,0 \cdot 10^5$. Алюміній, в основному, концентрується у крові, легенях, печінці, нирках, кістках, входить до складу мозкових оболонок. Біологічна роль цього МЕ вивчена недостатньо. Відомо, що в організмі людини він, поряд з іншими МЕ, контролює процеси побудови епітеліальної, сполучної тканини та кісток, бере участь у обміні фосфору, діяльності ферментів, що забезпечують кровоутворення, зменшує активність альдолаз, лужної фосфатази [33, 35].

Таким чином, мікроелементи відіграють важливу роль у забезпеченні обміну речовин для повноцінного розвитку та росту дітей. Не викликає сумнівів, що дефіцит заліза, міді та цинку негативно впливає на процеси метаболізму в дитячому віці. У той же час, недостатньо літературних даних щодо значення дефіциту хрому, кобальту та нікелю у дітей, що потребує проведення подальших досліджень та продовження вивчення ролі цих елементів у забезпеченні життєдіяльності організму, особливо у дитячому віці. Разом із тим, залишається практично не дослідженим питання про роль мікроелементів в патогенезі затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

1.2 Обмін заліза та інших мікроелементів у вагітних жінок та плода

Провідну роль в етіології та патогенезі залізодефіцитної анемії відіграють чинники, що порушують засвоєння заліза та його обмін.

У жінок загальна кількість заліза в організмі складає 2-6 г (35 мг/кг). До складу гемоглобіну входить 70,5 % його, феритину і гемосидерину - 26%, міоглобіну - 3,25%, каталази та трансферину - по 0,1% [89, 90].

У процесі обміну заліза важливе значення мають всмоктування його в травному тракті, транспорт, депонування, утилізація на потреби організму, екскреція та фізіологічні втрати [89, 90, 91]. Невідповідність між резорбцією та споживанням або підвищеними втратами заліза є важливим патогенетичним фактором його дефіциту [92, 11, 94, 64].

Варто зазначити, що у 75% жінок вже на початку вагітності значно знижені запаси резервного заліза, а у 25-50% - відсутні [93].

Характерним для перебігу вагітності є те, що концентрація гемоглобіну та сироваткового феритину зменшується вже в першій її половині незалежно від того, отримують чи ні в цей час жінки препарати заліза [12, 95, 96].

При вагітності еритроїдна активність у матері підвищується досить рано. Це може виснажувати депо заліза ще до початку еритроїдної активності у плода [97, 98, 93]. А до кінця гестаційного періоду зниження рівня депонованого заліза спостерігається у 100% вагітних [99, 100, 33].

Протягом усієї вагітності плід отримує залізо від матері. Інтенсивність цього процесу складає 0,5 мг/добу в I триместрі та 4-5 мг/добу - в останньому триместрі та перед пологами [1, 28]. Доношений плід від матері отримує близько 250 мг заліза, більша частина його входить до складу гемоглобіну, менша - в депо заліза (гемосидерин, феритин, апоферитин, трансферин) [101].

Залізо активно транспортується через плаценту проти градієнта концентрації на користь плода [102, 50]. Плацента сприяє абсорбції заліза в кишечнику, акумулює залізо з материнського гемоглобіну, більш інтенсивно захоплює його, ніж кістковий мозок вагітної. В механізмах трансплацентарної

передачі заліза важливу роль відіграє трансплацентарний феритин [28, 101, 103-105].

Механізми трансплацентарної передачі заліза до плода вивчені недостатньо. В організмі плода залізо швидко використовується на синтез гемоглобіну. Про це свідчить значна від'ємна кореляція рівня сироваткового феритину і концентрації гемоглобіну в пуповинній крові [107].

Вміст заліза в організмі доношеного новонародженого складає 75 мг/кг маси тіла, і лише 25 мг депонується в печінці [98, 108].

Еритроцитарна концентрація заліза у новонароджених та їх матерів з анемією I ступеня суттєво не відрізняється, а у новонароджених від матерів з анемією II-III ступенів цей показник майже вдвічі перевищує материнський [50]. Це є ознакою того, що при залізодефіцитній анемії I ступеня еритроцити плода та новонародженого достатньо насичені залізом, а при тяжкій анемії плацента транспортує залізо проти градієнта концентрації. Це забезпечує, в першу чергу, насичення залізом еритроцитів плода, а не матері. Про таку особливість свідчать дані ряду дослідників [50, 28, 103, 104, 105].

Вміст та обмін мікроелементів у плода та новонародженого значною мірою залежать від стану здоров'я та обміну речовин вагітної [109]. Обмін заліза тісно корелює з обміном міді, цинку, кобальту, марганцю [110, 111].

Відомо, що при порушеннях метаболізму міді, цинку, марганцю може виникати дефіцит заліза [112, 35, 33].

У дітей від жінок з АВ виявлені порушення вмісту заліза, міді, марганцю, нікелю, цинку [50, 113, 110, 111].

Вміст заліза в організмі тісно пов'язаний з обміном міді. Близько 93% міді у сироватці крові входить до складу церулоплазміну [35]. До структури гемоглобіну мідь не входить, але жоден елемент не здатний замінити її в процесі синтезу гемоглобіну. Вона потрібна для перетворення неорганічного заліза в органічно зв'язану форму, що має суттєве значення у процесі біосинтезу гемоглобіну [56, 33].

Встановлено, що дефіцит міді призводить до перевантаження організму залізом [56]. Разом з тим нестача заліза супроводжується перевантаженням печінки міддю [114].

Церулоплазмін сприяє проліферації молодих клітин в процесі еритро- та гранулопоезу. Він каталізує окислення двовалентного заліза в тривалентне, тобто відіграє роль фероксидази [35, 115 - 117]. Для нього властиво те, що він підсилює зв'язування окислених іонів заліза з трансферином та виключає їх з реакцій перекисного окислення ліпідів [118]. Активність останніх, як встановлено [119, 120], значно зростає при залізодефіцитних станах. Порушення перенесення міді може супроводжувати ЗДА [56, 115, 116].

При збільшенні строку вагітності концентрація церулоплазміну в крові зростає і досягає найбільшої величини на момент пологів. Це пов'язано з необхідністю мобілізації запасів міді в материнському організмі і перенесенням її до плода [35, 119, 120]. Добова потреба в міді при вагітності становить 2-5 мг [121].

Вміст міді в еритроцитах у вагітних жінок без анемії та їх новонароджених практично однаковий. У новонароджених від матерів з анемією I ступеня спостерігається дисбаланс вмісту заліза та міді внаслідок переважання еритроцитарного вмісту останнього мікроелемента. При залізодефіцитній анемії II-III ступеня тяжкості вміст міді в еритроцитах, навпаки, був майже у три рази меншим від материнського. У новонароджених від матерів з анемією на тлі гестозу еритроцитарна концентрація міді була найнижчою [50, 114].

Цинк є одним з найважливіших для організму людини мікроелементів. Він необхідний для синтезу білка та нуклеїнових кислот, відіграє роль критичного фактора росту клітин [122]. Цинк відіграє важливу роль в забезпеченні фізіологічного перебігу вагітності та внутрішньоутробного розвитку плода [123]. Можливо дефіцит цинку у плода виникає паралельно з дефіцитом заліза через часткову втрату плацентою функції депонування цих мікроелементів і транспорту їх у фетальний кровотік [124]. Низька

концентрація цинку в крові вагітних жінок може призводити до затримки внутрішньоутробного розвитку плода та сприяти виникненню вад розвитку плода у 13-18% вагітних [125, 67].

При залізодефіцитній анемії має місце значне порушення фізіологічного балансу в парах мікроелементів залізо-цинк та мідь-цинк. У цілому для дітей від вагітних з анемією середнього та важкого ступенів властивий значний дефіцит заліза, міді та марганцю та високий вміст цинку в еритроцитах [50, 114].

Отже, в етіології та патогенезі залізодефіцитної анемії у вагітних та їх новонароджених дітей важливу роль відіграють дефіцит та дисбаланс мікроелементів, які можуть виникати вже на ранніх термінах вагітності. На даний час практично не дослідженими є питання ролі у патогенезі анемії під час вагітності таких мікроелементів, як кобальт та нікель, хоча добре відоме їх значення в регуляції еритропоезу. Не вивченим залишається значення антагонізму чи синергізму взаємодії вказаних мікроелементів у патогенезі залізодефіцитної анемії у вагітних жінок. Потребує вивчення питання забезпеченості депо заліза під час фізіологічного перебігу вагітності та особливо при залізодефіцитній анемії. Для подальшого удосконалення методів профілактики та лікування залізодефіцитної анемії вбачається важливим дослідження характеру дисбалансу еритроцитарного і плазмового пулу таких мікроелементів, як залізо, мідь, цинк, кобальт, нікель, що закономірно виникає при цьому захворюванні.

1.3 Роль мікроелементів в процесах кровотворення та їх вплив на виникнення РАН

Термін РАН означає порушення еритроцитарної рівноваги в бік зменшення кількості циркулюючих еритроцитів, викликане різними етіологічними факторами [126]. Це виражена форма анемії, що розвивається у зв'язку з переходом передчасно народжених дітей до умов позаутробного

існування [129].

У дітей, що народилися з масою тіла менше 1500 г в гестаційному віці менше 32 тижнів РАН розвивається в 65-100% випадків [126].

Дослідження Маркевич В.Е., Лоза М.С. [127] свідчать про те, що РАН є нормохромною, нормоцитарною, гіпорегенераторною. І вона характеризується рівнем гематокриту от 20 до 30%, рівнем гемоглобіну менше 100 г/л та низькою кількістю ретикулоцитів.

В процесах кровотворення визнаною є роль мікроелементів. Найбільш значущими з них є залізо, мідь, цинк, марганець та кобальт [133, 134, 135].

В період внутрішньочеревного розвитку плід отримує необхідні мікроелементи через плаценту і депонує їх у печінці, селезінці, кістковому мозку та в інших органах., При цьому депонується лише до 30 % мікроелементів, що поступають з кров'ю матері. Особливо інтенсивно засвоєння відбувається в останні тижні вагітності, тому запаси мікроелементів у доношених дітей вищі, ніж у недоношених. Різноманітна патологія вагітності (гестози, анемія) негативно впливає на баланс мікроелементів плода [56].

Останнім часом в літературі широко обговорюється питання дефіциту заліза в генезі РАН [136, 121]. Єдиним джерелом заліза для плода є кров матері. В сполучі з материнським трансферинном залізо проникає в плаценту шляхом ендцитозу [137]. Дефіцит заліза у недоношеного новонародженого може бути зумовлений недостатнім його надходженням у період внутрішньочеревного розвитку внаслідок явного або латентного дефіциту його у матері [132, 133, 138, 139].

Інші дослідники доводять, що причиною РАН є не дефіцит заліза, а мікроелементний дисбаланс, що спостерігається у недоношених новонароджених. Мідь не входить до структури гемоглобіну, але її участь в утилізації заліза, утворенні комплексу трансферин-гемоглобін і синтезі ретикулоцитів є незамінною [35, 140]. До 90-93% міді міститься у складі мідьвмісного ферменту - церулоплазміну. Завдяки притаманним йому

фероксидазним властивостям, ЦП бере участь у процесах гострої фази запалення та антиоксидантному захисті організму [56, 33].

Висока активність церулоплазміну у недоношених малюків на 2-му тижні життя розцінюється як адекватна реакція на стан фізіологічного ацидозу. Виняток складають глибоконедоношені діти, у яких на 2-му місяці життя розвивається рання анемія II-го ступеня, при цьому вміст церулоплазміну знижується і нормалізується він на 3-му місяці життя [131].

Інший важливий для гемопоезу мікроелемент – цинк. Він є критичним фактором клітин, оскільки бере участь у синтезі білка та нуклеїнових кислот, у стабілізації структури ДНК, РНК та рибосом у фазах репродукції та диференціювання, утворенні полісом, гальмуванні вільно-радикального окислення. На ключових етапах експресії гену цинк являється незамінним мікроелементом [121].

Ще одним важливим мікроелементом є марганець, що має високу окислювальну здатність, бере безпосередню участь в синтезі гему та прискорює мобілізацію харчового заліза для синтезу гемоглобіну. [33]. У недоношених дітей марганець має певні особливості метаболізму, оскільки на відміну від інших мікроелементів, марганець майже не накопичується у печінці плода, а підвищення його потреби, пов'язані з процесами росту і розвитку, зумовлюють негативний баланс марганцю у недоношених дітей до 2-х місяців життя [33].

Роль кобальту пов'язують із стимуляцією еритропоезу. Завдяки його здатності блокувати SH-групи деяких редуктаз, кобальт викликає кисневе голодування кісткового мозку, чим активує його діяльність або безпосередньо, або через підсилення синтезу еритропоетину [33]. Сполуки кобальту покращують використання заліза, ретинолу, токоферолу ацетату, аскорбінової кислоти та посилюють синтез ціанокобаламіну [142].

1.4 Профілактика та лікування РАН

На сьогодні не існує чітких рекомендацій щодо профілактики та лікування РАН. Існуючі схеми дуже різноманітні, що мабуть викликано багатофакторністю патогенезу захворювання. Крім того, певна кількість авторів взагалі вважає за недоцільне застосовувати спеціальні засоби для лікування РАН, оскільки можливе спонтанне покращання показників червоної крові [143]. Однак, незважаючи на існування випадків самовідновлення показників червоної крові у більшості недоношених дітей рівень гемоглобіну при цьому не досягає навіть нижньої межі норми. У глибоконедоношених дітей, РАН, як правило, набуває прогресуючого характеру і згодом переходить в пізню анемію недоношених [128].

Класичний підхід [128, 130, 131] до лікування РАН полягає в тому, що при анемії I ступеня тяжкості проводять оздоровчі заходи (повітряні та гігієнічні ванни, температурний режим, лікувальна гімнастика, масаж та інше) та раціональне вигодовування. При анемії II ступеня, додатково призначають препарати заліза в дозі 4-5 мг/кг/добу в три прийоми перорально або, при індивідуальній непереносимості, парентерально. До гемотрансфузій вдаються лише при анемії III ступеня тяжкості.

Деякі автори вказують на необхідність призначення вітамінів B₆, B₁₂, A, C та мікроелементів (цинк, мідь, марганець) [143, 144].

Залишається дискусійним питання щодо призначення препаратів заліза.

До останнього часу одним із засобів лікування РАН була гемотрансфузія, оскільки феро- та вітамінотерапія найчастіше не попереджували розвиток РАН.

Мета трансфузій еритроцитарної маси зазвичай полягає у підтриманні рівня гемоглобіну та гематокриту на задовільному рівні залежно від клінічної картини у недоношених дітей.

В останні роки оцінка ефективності та можливих ускладнень трансфузійної терапії суттєво змінилася. Оскільки стало відомо, що введення донорської крові або еритроцитів у сольовому чи колоїдному розчині може

привести до формування стазу у периферійних відділах судинної системи. Секвестрація крові в зазначених відділах судинного русла призводить до виключення частини тканинних капілярів з активної циркуляції, що поглиблює гіпоксію [147].

Суттєвими недоліками та можливими ускладненнями гемотрансфузій є високий ризик переносу інфекцій (ВІЛ, гепатит вірус Епштейн-Бара, малярія, сифіліс та ін.), сенсibilізації організму та короткочасний ефект трансфузії у зв'язку з наступним гемолізом перелитих еритроцитів, пригнічення власного еритропоезу внаслідок зменшення ендогенної стимуляції синтезу еритропоетину, імунодепресивний вплив, можливість порушень водно-електролітного та кислотно-лужного балансу, ризик перевантаження залізом [146, 149].

Таким чином, алогенна трансфузія крові не є достатньо безпечним та ефективним засобом лікування РАН. Висока частота використання препаратів донорської крові для корекції анемії у недоношених немовлят зумовлює необхідність пошуку більш фізіологічних та безпечних засобів попередження та лікування анемії.

Згідно сучасним уявленням, в стратегії ведення анемії у дітей з дуже малою масою тіла при народженні найбільш логічним є призначення людського рекомбінантного еритропоетину (лр-ЕПО) [150-153].

Препарат лр-ЕПО добре відомий як терапевтичний фактор, що використовується для корекції різних типів анемії [154, 155], оскільки він індукує синтез HbF під час еритроїдного дозрівання і диференціації клітин-попередників, активує BFU-E та CFU-E-клітини. Отриманий він був за допомогою методів генної інженерії з використанням матриці гену, що кодує ЕПО у людини. Препарат лр-ЕПО має структуру і функції, аналогічні ендогенному гормону. Спочатку його призначали пацієнтам з анемією, пов'язаною з хронічною нирковою недостатністю [156, 157]. В даний час препарат знайшов застосування в лікуванні РАН [158, 159].

Більшість проведених досліджень підтверджують ефективність використання лр-ЕПО в лікуванні та профілактиці РАН, що зменшує потребу в трансфузіях еритроцитів [160-162].

Проведення ЕПО-терапії підвищує потребу організму в залізі, що потребує додаткового призначення його препаратів.

Деякі автори рекомендують призначати вітамін Е, враховуючи його антиоксидантну дію та здатність попереджувати передчасний гемоліз. Також для підвищення еритропоезу дієта недоношених дітей має містити достатню кількість білка.[165]. Навіть відносно високі дози ЕПО не впливають на циркулюючі периферичні клітини-попередники (БОЕ-Е, КОЕ-ГМ, КОЕ-ГЕММ) та кількість нейтрофілів [165].

Розробка рекомендацій відносно лікування РАН є складною проблемою, оскільки етіологія та патогенез РАН достатньо не вивчені. Найбільш поширеним методом лікування РАН залишається феро- та вітамінотерапія. Які однак не дають бажаного ефекту щодо нормалізації показників червоної крові та запобігання гемотрансфузіям. На сьогодні є спроби застосування еритропоетинотерапії для лікування РАН, яка розглядаються як майбутня альтернатива гемотрансфузіям, що супроводжуються великою кількістю ускладнень і пригніченням власного еритропоезу. Однак дозування препаратів еритропоетину, шляхи його введення, термін початку та тривалість лікування потребують подальшого розроблення.

Зважаючи на високу частоту РАН актуальним є питання профілактики цього захворювання. Сучасні методи профілактики РАН з використанням препаратів заліза та вітамінів, спроби корекції мікро елементного статусу та загальнооздоровчих заходів не дають бажаного ефекту. Тому пріоритетним стає питання можливості застосування препаратів еритропоетину для профілактики цього захворювання. Це питання недостатньо досліджено. На даний час чітких рекомендацій по використанню препаратів еритропоетину для профілактики РАН немає. Відкритими залишаються питання терміну початку профілактичного використання вказаних препаратів, їх доза, шлях та кратність

введення, тривалість профілактичного курсу та критерії за якими визначалась би група дітей, що потребують еритропоетинопрофілактики.

1.5 Сучасний стан та перспективи вирішення проблеми лікування залізодефіцитної анемії у вагітних

Близько 90% всіх анемій у вагітних - це залізодефіцитна анемія. Основними чинниками виникнення та розвитку залізодефіцитної анемії у вагітних, як свідчить аналіз літератури, є дефіцит заліза та інших гемопоетичних факторів, а також недостатнє і незбалансоване харчування.

Встановлено, що залізодефіцитну анемію у вагітних неможливо вилікувати дотриманням дієти, навіть якщо її основу складають багаті на залізо продукти. Разом з тим до раціону слід включати продукти з високим вмістом заліза і особливо з високим ступенем його всмоктування. Найкраще цим вимогам відповідають продукти з м'яса [166, 177].

Основою лікування залізодефіцитної анемії є використання препаратів заліза з високим ступенем його абсорбції [137, 166-168].

Аналіз літературних джерел свідчить, що лікування препаратами заліза є довготривалим, для нього властиві побічні ефекти і нерідко воно малоефективне, особливо при залізодефіцитній анемії у вагітних [169, 137, 170].

Це пов'язано не тільки з особливостями всмоктування і транспорту заліза в організмі, але і надзвичайно великим значенням в еритропоезі еритропоетину [171].

Надзвичайно важливим є те, що гестаційний процес обмежений відповідним часом, з іншого боку, існує обмежений час з моменту виявлення анемії та завершення вагітності - все це дуже часто скорочує термін лікування анемії у вагітних [172, 173]. Ці фактори потребують використання в терапії залізодефіцитної анемії нових сучасних препаратів заліза та перегляду тактики і розроблення нових методів лікування анемій у вагітних.

Одним із сучасних та перспективних методів лікування анемії, у тому числі залізодефіцитної, є терапія рекомбінантним еритропоетином). У клінічній практиці еритропоетин уже використовується у хворих з хронічною нирковою недостатністю, яким постійно проводиться гемодіаліз [171, 174 - 179], для стимуляції кровотворення з метою заготівлі власної крові перед виконанням великих ортопедичних операцій [180], у онкологічних хворих [181], при ранній анемії недоношених дітей [177, 182, 183].

Проведені дослідження клінічної ефективності, пошуки оптимальних доз та шляхів і термінів введення рекомбінантного еритропоетину [182, 184- 187]. Отримані результати свідчать, що рекомбінантним еритропоетином є ефективним методом, який пом'якшує перебіг анемії та достовірно зменшує потребу в трансфузіях еритромаси [175, 182, 188 - 190].

Відомі результати успішного використання рекомбінантного еритропоетину у вагітних з нирковою патологією. У них виявляється низький рівень ендogenous еритропоетину [191 - 194].

Проблемою при лікуванні анемії вагітних препаратами заліза є те, що спочатку медикаментозне залізо в основному депонується у формі феритину і лише після цього незначна його частка включається в структуру гемоглобіну. Про це свідчать дані про те, що при лікуванні залізом вміст феритину у вагітних із залізодефіцитною анемією зріс в 2,31 разу, а рівень гемоглобіну - тільки в 1,16 разу [195].

Використання комбінації рекомбінантного еритропоетину та медикаментозного заліза приводить до підвищення гематологічних показників, рівня сироваткового заліза і клінічного ефекту. Отже, під впливом рекомбінантного еритропоетину медикаментозне залізо в першу чергу використовується на продукцію ретикулоцитів та синтез гемоглобіну [196].

Таким чином, комбіноване використання рекомбінантного еритропоетину та препаратів заліза ефективно стимулює еритропоез у вагітних з анемією. Перспективними є дослідження спрямовані на визначення оптимальної дози рекомбінантного еритропоетину, необхідної для досягнення максимального

стимулюючого ефекту відносно еритропоезу та дози заліза, яка б сприяла максимально ефективному використанню рекомбінантного еритропоетину.

Для подальшого удосконалення методів профілактики та лікування залізодефіцитної анемії вбачається важливим дослідження характеру дисбалансу еритроцитарного і плазмового пулу таких мікроелементів, як залізо, мідь, цинк, кобальт, нікель, що закономірно виникає при цьому захворюванні

Надзвичайно актуальною залишається проблема розроблення ефективних тактики та методики лікування залізодефіцитної анемії у вагітних з використанням новітніх препаратів заліза.

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали та об'єм дослідження

Для вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з анемією проаналізовані дані із карток вагітних. Особливо ретельно вивчали скарги та клінічні прояви, що стосуються анемії вагітних.

Клінічні методи дослідження використовували у всіх жінок з початку взяття їх на облік з приводу вагітності в жіночій консультації Сумського міського пологового будинку.

Відповідно до мети і завдань було обстежено 131 пацієнток, що були розподілені на такі групи:

- 54 жінки з перебігом вагітності без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії (I група);
- 51 вагітна жінка, що спостерігалися з метою дослідження частоти виникнення залізодефіцитної анемії та особливостей її перебігу (II група);
- 26 вагітних із залізодефіцитною анемією, що лікувалися препаратом Мальтофер (III група).

Також обстежено 115 вагітних жінок та таку саму кількість їх дітей в періоді неонатального розвитку. Відповідно до мети та завдань обстеження, виділили групу жінок, та їх новонароджених з ознаками ЗВУР(18 пар мати-дитина).

Групу порівняння склали 30 здорових жінок, а також їх новонароджені без клінічних проявів ЗВУР.

Додатково проаналізовано архівний матеріал: 115 історій пологів, 115 карток новонароджених.

Клінічне обстеження проводилось з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. До клінічних методів дослідження входило визначення строку гестації та антропометричне

обстеження новонароджених (маса та довжина тіла, обвід голівки та грудної клітки, масоростовий показник). Визначали стан трофіки шкіри, ступінь визначення підшкірно-жирової клітковини та зниження тургору м яких тканин. Враховували зміни в функціональному стані нервової системи (м'язова дистонія, стан рефлекторної діяльності) та дихальної і серцево-судинної систем. Першочерговим критерієм наявності ЗВУР було зменшення маси тіла в порівнянні з нормальними параметрами цього показника відповідно гестаційного віку.

З метою вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок зі ЗВУР проаналізовано 115 карток вагітних. Особлива увага приділялась скаргам та клінічним проявам, що стосуються проблеми ЗВУР.

Клінічний метод дослідження використовувався у всіх дітей цих жінок під час їх перебування в Сумському міському пологовому будинку. Частина цих дітей (16%) для подальшого лікування та реабілітації була переведена у відділення патології новонароджених дітей (ВПН) Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ), де проводилося подальше їх виходжування та лікування. Для основної частини дітей (84%) спостереження та обстеження проводились в умовах консультативної поліклініки СОДКЛ.

Обстежено 126 дітей, що народилися передчасно в терміні вагітності 24–36 тижнів і знаходились на стаціонарному лікуванні у відділенні виходжування недоношених новонароджених Сумської обласної дитячої клінічної лікарні з 1-2 тижня життя до 1-2 місячного віку.

Серед них обстежені, забезпечені профілактичними заходами та проліковані 57 передчасно народжених дітей віком від 5 діб до 2 місяців, яких було розділено на дві групи репрезентативних за терміном гестації та антропометричними показниками.

I група - 26 дітей, які після зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів та виникнення ознак анемії отримувала препарат лрЕПО (епокрин), вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер).

До II групи увійшла 31 дитина, яким на фоні нормальних гематологічних показників призначали з профілактичною метою препарат лрЕПО (епокрин) та вітаміни А, С, Е та препарат тривалентного заліза (Мальтофер) через 2 тижні від початку застосування лрЕПО.

Усі новонароджені обстежувались за загально прийнятою схемою: вивчався стан здоров'я матері, акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів; досліджувалися антропометричні показники при народженні та протягом неонатального періоду, проводилося визначення гестаційного віку та морфофункціональної зрілості, щоденне спостереження протягом перебування у відділенні виходжування недоношених новонароджених. Оцінювався загальний соматичний та неврологічний статус, реєструвався добовий приріст маси та інші антропометричні показники. У дітей досліджували загальний аналіз крові та сечі, загальний білірубін крові та його фракції, вміст глюкози та мікроелементів (калій, натрій, кальцій, хлор) у плазмі крові, загальний білок, протеїнограму. За показаннями проводили бактеріальний посів калу, крові, виділень з вогнищ запалень; виконували ультразвукове дослідження різних органів та систем, а також рентгенологічне обстеження органів грудної клітини.

Для виявлення частоти залізодефіцитної анемії, залізодефіцитних станів та мікроелементного статусу у дітей пре- та пубертатного віку обстежено 73 дитини віком 9-10 років, на основі дослідження СЗ, ЗЗЗС, СФ ці діти поділені на 2 групи:

I група – 28 дітей з латентним дефіцитом заліза.

II група – 35 дітей без латентного дефіциту заліза.

Також обстежено 95 дітей віком 12-14 років, які склали:

III група – 42 дитини з латентним дефіцитом заліза.

IV група – 38 дітей без латентного дефіциту заліза.

До групи дітей із залізодефіцитними станами відносили дітей із показниками заліза сироватки крові <14 мкмоль/л і загальної залізозв'язуючої здатності сироватки вище 63 мкмоль/л.

При клінічному обстеженні дітей приділялась особлива увага виявленню симптомів залізодефіцитного стану та анемії.

2.2 Лабораторні методи

Матеріалом для дослідження була периферійна венозна кров вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу без клінічних та лабораторних проявів анемії, а також кров жінок з анемією вагітних I-III ступенів тяжкості, кров матерів, що народили дітей з ознаками ЗВУР, зразки плаценти цих жінок, периферійна венозна кров дітей без клінічних та лабораторних проявів анемічних станів та кров дітей з анемією та залізодефіцитними станами. Кров в об'ємі 10 мл брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку натще.

Також досліджували периферійну венозну та капілярну кров недоношених до початку обстеження та після завершення курсу терапії чи профілактики РАН, периферійну венозну пуповинну кров здорових новонароджених та новонароджених зі ЗВУР. Кров в об'ємі 1,5 мл брали шляхом венепункції з 8.00 до 9.00 години ранку натще.

Далі її вносили до центрифужної пробірки, витримували в термостаті протягом 30 хвилин при температурі 37 С. Потім пробірку з кров'ю центрифугували при 4-6 тисяч об/хв протягом 15 хвилин, після чого сироватку забирали, а еритроцити відмивали у фізіологічному розчині NaCl та тричі центрифугували протягом 10 хвилин при 4-6 об/хв. Сироватку крові та відмиті еритроцити зберігали протягом 20-30 днів в низькотемпературному холодильнику при $t = 20^{\circ}\text{C}$.

Для визначення мікроелементного статусу вищезазначених досліджуваних груп вивчали вміст мікроелементів (залізо, мідь, цинк, кобальт, нікель) в сироватці крові та еритроцитах. Для цього використовували відмиті у фізіологічному розчині NaCl - еритроцити. Визначали вагу відмитих еритроцитів і висушували їх до постійної ваги в сушильній шафі при температурі 105 °С. Висушені еритроцити у фарфорових тиглях поміщали в

муфельну піч і витримували дві доби при температурі 450° С до появи білуватого кольору. Далі визначали вагу золи і розраховували загальну кількість мінеральних речовин. Кількість органічних речовин обчислювали за різницею ваги сухого залишку еритроцитів і золи. Золю розчиняли в 10% соляній кислоті і доводили до певного об'єму бідистильованою водою.

Вміст мікроелементів у сироватці та еритроцитах визначали методом атомно-абсорбційної мас-спектрофотометрії на спектрофотометрі С-115М1 виробництва НВО «Selmi» (Україна). В основу цього методу покладено явище поглинання світла вільними атомами хімічних елементів, для кожного з них властива певна довжина хвилі випромінювання, при якому відбувається атомне поглинання. Під впливом полум'яного атомізатора досліджувана проба переходить у стан атомної пари. Шар атомної пари просвічується джерелом світла і внаслідок цього випромінює відповідну для кожного елемента довжину хвилі. Атоми основного не збудженого рівня при цьому переходять на більш високі збуджені рівні. Ці переходи реєструються монохроматором і передаються на фотоприймач. Отриманий електричний сигнал реєструється, і після обробки на ЕОМ, результат з'являється на дисплеї.

Статистична обробка отриманих результатів досліджень здійснювалася на персональному комп'ютері Celeron – 1,7 Гц за допомогою програми “Echel”. Використовувалися запропоновані для медико-біологічних досліджень методи варіаційної статистики [280, 281]. Середньоарифметичне (M), похибку середньоарифметичного (m), середньоквадратичне відхилення (δ) визначали для всіх показників. Показник достовірності (P) визначали за допомогою критерію Ст'юдента (t). Показники парної кореляції використовували для оцінки характеру та ступеня взаємозв'язку між різними параметрами.

Цифрові величини наведені в таблицях та на графіках.

РОЗДІЛ 3 КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ ЖІНОК ТА ДІТЕЙ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

3.1 Характеристика вагітних жінок без клініко-лабораторних проявів залізодефіцитної анемії та жінок з анемією вагітних

У 54 жінок без клініко-лабораторних проявів ЗДА дослідили характер перебігу вагітності та пологів, показники фізичного розвитку, а також частоту патологічних станів та захворювань їх новонароджених дітей. Середній вік обстежених жінок складав $27 \pm 1,13$ років. Вперше завагітніли 40,74% (22) матерів цієї групи, а вперше народили – 55,55% (30). Фонові захворювання (варикозне розширення вен нижніх кінцівок, хронічний гастродуоденіт, міопія, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом) діагностовано у 20,37% (11) жінок. Обтяжений акушерський анамнез мав місце у 25,92% (14) матерів. Серед ускладнень вагітності були: загроза переривання вагітності у 9,25% (5) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність – у 40,74% (22), гестоз I-ї половини вагітності – у 9,25% (5) обстежених. Передчасне відходження навколоплідних вод спостерігалось у 25,92% (14) породіть, безводний період більше 10 годин – у 5,55% (3) жінок, первинна слабкість пологової діяльності – у 5,55% (3) жінок. Родорозрішення кесаревим розтином проведено у 14,8% (8) пацієнток.

Методом сліпого скринінгу було відібрано 51 жінку з початку взяття їх на облік з приводу вагітності в жіночій консультації Сумського міського пологового будинку.

Клінічне та лабораторне обстеження цих пацієнток проводили на 12-15-му, 16-22-му, 31-35-му та 36-40-му тижнях гестації. На 12-15 тижнях гестації лише у 12 (23,53%) жінок не було клініко-лабораторних проявів анемії. У 21,57% (11) вагітних за показниками гемоглобіну та кількості еритроцитів ($113,91 \pm 0,89$ г/л та $3,39 \pm 0,063$ Т/л відповідно) встановлено наявність переданемічного стану. У 9-ти з цих жінок визначалися такі симптоми, як

головний біль, дратівливість, швидка стомлюваність, артеріальна гіпотензія, ще у 2-х, окрім вищезазначених, були скарги на підвищену збудливість та млявість. Залізодефіцитну анемію I ступеня діагностовано у 49,02% (25) жінок. Рівень гемоглобіну та еритроцитів у них досягав значення $102,16 \pm 0,79$ г/л та $3,2 \pm 0,034$ Т/л відповідно. У цих жінок були скарги на головний біль, підвищену збудливість, млявість, швидку стомлюваність. У 6-ти жінок діагностували такі анемічні прояви, як блідість шкірних покривів, серцебиття, артеріальна гіпотензія, біль у ділянці серця, задишку при фізичному навантаженні, запаморочення. Вагітних з анемією II-III ст. було 5,88% (3). Показники рівня гемоглобіну та еритроцитів становили відповідно $80,67 \pm 5,33$ г/л та $2,47 \pm 0,157$ Т/л. У цих хворих виявляли підвищену збудливість, млявість, дратівливість, запаморочення, головний біль, втомлюваність, зниження пам'яті, спотворення смаку, анорексію, нудоту, блідість шкірних покривів, сухість та лущення шкіри, задишку та серцебиття при фізичному навантаженні, тахікардію, систолічний шум на верхівці серця, розширення межі перкуторної тупості серця вліво.

На наступних етапах спостереження (16-22 тиждень) констатували зменшення майже вдвічі відсотка жінок (12,12%) з нормальними показниками вмісту еритроцитів та гемоглобіну, збільшення відсотка вагітних з переданемічним станом (27,27%). Кількість вагітних з анемією I ступеня склала 57,57%, а з анемією II ступеня – 3,03%.

Подальший перебіг гестаційного процесу (31-35 тижнів) характеризувався збільшенням кількості вагітних з анемією I-III ступенів до 64,28%.

На 36-40 тижнях гестації з нормальними показниками кількості еритроцитів ($3,89 \pm 0,31$ Т/л) та вмісту гемоглобіну ($129,0 \pm 1,83$ г/л) залишилося лише 6 (11,76%) жінок, у решти 45 вагітних мав місце переданемічний стан (7), анемія I (32) чи II ступеня (6).

У цих 45 жінок з переданемічним станом чи анемією I-II ступенів дослідили особливості перебігу вагітності, пологів, наявність соматичних

захворювань, а також показники фізичного розвитку та частоту патологічних станів і захворювань їх новонароджених дітей.

Вік обстежених жінок становив $24,38 \pm 0,81$ років. Вперше завагітніли 51,1% (23) жінок, а вперше народили – 66,6% (30).

Фонові захворювання (хронічний гастродуоденіт у стадії ремісії, нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним чи гіпотонічним типом, міопія, варикозне розширення вен нижніх кінцівок) виявлені у 33,3% (15) жінок. У групі жінок без проявів анемії вони були діагностовані у 20,37% (8) вагітних.

Ускладнений акушерський анамнез мав місце у 42,22% (19) жінок, що було більше ніж у 8 разів порівняно з групою вагітних без анемії – 5,55% (3). У жінок із ЗДА більше, ніж у 4,5 рази частіше діагностувалась загроза переривання вагітності – відповідно 47,0% (21) та 9,25% (5), хронічна фетоплацентарна недостатність зустрічалась майже з однаковою частотою відповідно 37,8% (17) та 40,74% (22). Гестоз I половини вагітності виявляли у 20% (9) та у 9,25% (5) жінок без анемії. Гестоз II половини вагітності мав місце у 8,88 (4) жінок з анемією і був відсутнім у групі жінок без клініко-лабораторних проявів анемії.

У вагітних з анемією частіше зустрічалося передчасне відходження навколоплідних вод – 35,5% (16), безводний період більше 10 годин – у 13,33% (6), первинна слабкість пологової діяльності у 24,44 (11), тоді як у жінок без анемії вони діагностувалися відповідно у 25,92% (14), 5,55% (3) та 5,55% (3) випадків.

Родорозрішення кесаревим розтином проведено у 22,22% (10) вагітних цієї групи, а у вагітних без анемії – у 14,8% (8) випадків).

Отже, у вагітних із анемією значно частіше ніж у жінок без клінічних та лабораторних проявів анемії зустрічалися фонові соматичні захворювання, ускладнений акушерський анамнез, ускладнення перебігу вагітності (загроза переривання вагітності, гестоз I-ї та II-ї половини вагітності), ускладнення перебігу пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, безводний період більше 10 годин, первинна слабкість пологової діяльності).

3.2 Характеристика вагітних жінок, їх здорових новонароджених та вагітних, що народили дітей з ознаками ЗВУР

Обстежено здорових 30 жінок, а також їх новонароджені діти. Середній вік обстежених жінок складав $24,5 \pm 1,15$ років. Вперше завагітніли 56% (17) матерів цієї групи. Фонові захворювання (хронічний гастродуоденіт, нейроциркуляторна астенія за гіпертонічним типом, дифузний зоб, бактеріальний вагіноз, пієлонефрит в стадії ремісії) були виявлені у 29% (9) жінок цієї групи. Акушерський анамнез був обтяженим у 10 % (3) матерів. Серед ускладнень вагітності діагностувалися: загроза переривання вагітності у 20% (6), гестоз 1-ї половини вагітності - у 3,3% (1) обстежених.

У вагітних цієї групи народилося 30 дітей (14 хлопчиків та 16 дівчаток). Строк гестації складав $39,3 \pm 0,12$ тижнів. Маса тіла при народженні досягала $3660 \pm 54,32$ г, довжина тіла - $51,6 \pm 0,23$ см. Окружність грудної клітки дорівнювала $34,53 \pm 0,22$ см, окружність голови - $34,55 \pm 0,24$ см.

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 80% (24) новонароджених, 8-8 балів - 20% (6) дітей.

В пологовому залі всі діти оглядались неонатологом. Шкірні покриви і видимі слизові були чистими і мали блідо-рожевий колір. Еластичність шкіри, турор тканин і тонус скелетних м'язів були у задовільному стані. Патологічних відхилень зі сторони внутрішніх органів не виявлялось. Морфофункціональних ознак незрілості, стигм дизембріогенезу не визначалось.

Грудне вигодування розпочато у 100% (30) дітей у першу добу життя. В задовільному стані на 5-ту добу життя виписано з пологового будинку 93,4% (28) дітей, на 7-му добу - 6,6% (2).

Ранній неонатальний період у цієї групи новонароджених протікав без відхилень від норми.

До групи вагітних, що народили дітей з ознаками ЗВУР належать 18 жінок, а також їх новонароджені з клінічними ознаками ЗВУР. Середній вік обстежених жінок склав $24,05 \pm 0,67$ років. Серед цих жінок вперше завагітніли

66 % (12), а перші пологи мали 83% (15). Обтяжений акушерський анамнез спостерігався в 16,6% (3) випадків. Медичні аборти в анамнезі мали 11,1%(2) матерів.

Фонові захворювання (хронічний пієлонефрит, нейроциркуляторна астения за кардіологічним та змішаним типом, дифузний зоб 1 ст.) були виявлені у 33,3% (6) жінок. Серед ускладнень вагітності кольпіт діагностований у 27,7% (5) жінок, загроза переривання вагітності - у 44,4% (8), анемія вагітних – 100% (18), гестоз першої половини вагітності - у 5,5% (1) вагітних, другої половини вагітності – 11,1% (2), ГРВІ в другій половині вагітності – 33,3% (6).

Серед ускладнень пологів передчасне відходження навколоплідних вод спостерігалось у 38,8% (7) обстежених, первинна слабкість пологової діяльності - у 16,6% (3).

Усі вагітні цієї групи мали ознаки анемічного симптомокомплексу: дратівливість, швидку стомлюваність, слабкість, запаморочення, головні болі, миготіння «мушок» перед очима, задишку та серцебиття при фізичному навантаженні, блідість шкірних покривів.

У жінок цієї групи народилася 12 доношених дітей, та 6 недоношених 1 ступеню, з клінічними ознаками ЗВУР. Діти народилися в гестаційному віці тижнів. З них хлопчиків було 6, дівчаток - 12. Маса тіла дітей від матерів цієї групи при народженні дорівнювала $2630 \pm 0,06$ г, довжина тіла - $47,28 \pm 0,33$ см., окружність грудної клітки - $31,25 \pm 0,31$ см., окружність голови - $32,19 \pm 0,27$ см.

Показники фізичного розвитку у новонароджених з ознаками ЗВУР наведені в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1 - Показники фізичного розвитку новонароджених з ознаками ЗВУР

Показник	Здорові новонароджені	Новонароджені зі ЗВУР
Гестаційний вік, тижнів	39,3 ± 0,12	37,6 ± 0,41
Маса тіла, г	3 660 ± 54,32	2630 ± 0,06
Довжина тіла, см	51,6 ± 0,23	47,28 ± 0,33
Окружність голови, см	34,55 ± 0,24	32,19 ± 0,27
Окружність грудної клітки, см	34,53 ± 0,22	31,25 ± 0,31

Оцінку за шкалою Апгар 8-9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 9(50%) дітей, 8-8 балів - 7 (38,8%), 7-8 балів-1(5,5%), 5-7 балів - 1 (5,5%) дітей.

В стані гострої гіпоксії народилося 5 (27,7%) дітей. З обвиванням пуповини навколо шиї та тулуба народилося 16,6% (3) дітей, що свідчить про підвищену рухливу активність плода, в зв'язку з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією. З діагнозом кон югаційна жовтяниця, були переведені до СОДКЛ 2 дітей (11.1%), а також з гемолітичною хворобою новонароджених по АВО системі – 2 дитини (11,1%).

Грудне вигодування розпочато в першу добу життя у 68% (17) дітей, на 3-тю добу - у 32% (8) новонароджених. Виписані з пологового будинку в задовільному стані на 5-ту добу життя 64% (16) дітей, на 7-му добу - 28% (7) новонароджених. Переведені для подальшого лікування у відділення патології новонароджених 8% (2) дітей. На 9-10-ту добу життя (через 4-5 діб після виписування з пологового будинку) до ВПН ОДКЛ були прийняті 20% (5) дітей цієї групи. З них у 8% (2) діагностована пухирчатка, у 4% (1) - дисбактеріоз кишечника, у 4% (1) - гострий кон'юнктивіт, у 4% (1) - ГРВЗ.

Таким чином, аналіз клінічного матеріалу показує, що синдром ЗВУР формується на фоні негативного преморбідного стану та ускладнень вагітності. Серед них слід виділити: анемію вагітних (у 100%), фонові інфекційні захворювання, гестози, загрозу переривання вагітності, вік вагітних менше 18

років. Простежується пряма залежність між розвитком ЗВУР і станом здоров'я матері, та в першу чергу з перебігом вагітності.

У дітей зі ЗВУР частіше зустрічається синдром ураження ЦНС. Захворюваність у таких немовлят значно вища і зумовлена негативним впливом на плід несприятливих чинників, що призводить до зниження адапційних можливостей цих дітей.

3.3 Характеристика новонароджених, які отримували лікування РАН

Передчасно народжені діти, що отримували епокрин, вітаміни А, С, Е та Мальтофер у випадку зниження гематологічних показників відносно вікової межі (рівень гемоглобіну нижче 145 г/л у віці до 14 днів або нижче 120 г/л та кількість еритроцитів до $2,5 \cdot 10^{12}/л$ у більш старшому віці) склали I групу.

У I групі (26 дітей) недоношені I ступеня склали 15,4% (4), II ступеня - 30,8% (8), III ступеня - 26,9% (7), IV ступеня - 26,9% (7). ЗВУР гіпотрофічного, гіпопластичного або диспластичного типу різного ступеня мали 23,1% (6). Дівчатка склали 69,2% (18) дітей, хлопчики - 30,8% (8). Середній строк гестації склав $28,6 \pm 1,7$ тижнів. Маса тіла при народженні досягала 1465 ± 98 г, довжина тіла - $38,8 \pm 1,0$ см. Обвід голови дорівнював $27,9 \pm 0,7$ см, окружність грудної клітки - $24,6 \pm 0,7$ см, коефіцієнт маса-зріст - $37,1 \pm 1,69$.

Від першої вагітності народилося 42,3% (11) дітей, від другої - 26,9% (7), від 3-9-ї - решта 30,8% (8) дітей. Народженими від перших пологів були 57,7% (15) дітей, від других - 26,9% (7), від 3-х і більше - 15,4% (4) дитини. Від багатоплідної вагітності було народжено 15,4% (4) обстежених.

Вагітність у 26,9% (7) матерів цих дітей перебігала на фоні соматичних захворювань (нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом, хронічний пієлонефрит). У 46,2% (12) жінок вагітність супроводжувалася анемією. У 46,2% (12) матерів під час вагітності відзначалися інфекційні захворювання

(ГРВІ, гепатит). У 42,3% (11) матерів вагітність перебігала на фоні інфекції статевих шляхів (Табл.3.2).

Серед ускладнень вагітності діагностувалися загроза переривання вагітності у 34,6% (9) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) - у 7,7% (2), токсикоз 1-ї половини вагітності - у 15,4% (4) гестоз 2-ї половини вагітності - у 7,7% (2) обстежених.

Ускладнення пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, первинна слабкість пологової діяльності, стрімкі пологи та ін.) у цих жінок було зафіксовано у 26,9% (7) випадків.

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилинах життя відповідно отримали 3,8% (1) новонароджених, 8-8 балів – 7,7% (2), 7-9 балів – 7,7% (2), 7-8 балів – 26,9% (7), 7-7 балів – 7,7% (2), 6-7 балів – 7,7% (2), 5-7 балів – 11,5% (3), 5-6 балів – 3,8% (1). А 23,1% (6) дітей за шкалою Апгар не оцінювались через низький гестаційний вік.

На грудному вигодовуванні з першої доби життя знаходилося лише 38,45% (10) дітей, 38,45% (10) дитини отримували штучне вигодовування, 23,1% (6) – змішане вигодовування (Табл.3.2).

Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи діагностовано у 100% (26) новонароджених – із них з синдромом пригнічення було 15,4% (4) дітей, 11,5% (3) мали шлуночкові кровиливи.

Частота вроджених вад розвитку у I групі склала 61,5% (16) випадків. В структурі вроджених вад розвитку у цій групі переважали більш важкі вади ніж в інших групах. Найбільш часто зустрічався синдром відкритих фетальних комунікацій 15,4% (4), таких як відкрите овальне вікно - 7,7% (2), відкрите овальне вікно та артеріальна протока - 7,7% (2).

Таблиця 3.2 - Вигодовування немовлят

Показник	I група	II група	III група	IV група
Грудне вигодовування	38,9% (14)	30,3% (10)	38,5% (10)	32,3% (10)
Змішане вигодовування	27,8% (10)	24,2% (8)	23,1% (6)	19,4% (6)
Штучне вигодовування	33,3% (12)	45,5% (15)	38,5% (10)	32,3% (10)
	n = 36	n = 33	n = 26	n = 26

Бронхолегеневу дисплазію діагностовано у 11,5% (3) дітей, дисплазію кульшових суглобів у 3,8% (1), пупкова кила зустрічалась у 11,5% (3), коротка вуздечка язика у 11,5% (3), стигми дисембріогенезу у 3,8% (1). До цієї групи також входила 1 (3,8%) недоношена дитина, яка мала вроджену ваду серця (дефект міжшлуночкової та між передсердної перетинки), а також 1 (3,8%) недоношена дитина, яка була тричі прооперована з приводу високої кишкової непрохідності на рівні дванадцятипалої кишки без переливань препаратів крові через категоричну відмову батьків. Гемолітична хвороба зустрічалася у 11,5% (3), геморагічна хвороба у 11,5% (3), кон'югаційна жовтяниця у 26,9% (7) новонароджених, 11,5% (3) потребували замінного переливання крові (Табл.3.3).

Синдром дихальних розладів зустрічався у 61,5% (16). Захворювання інфекційно-запального генезу зустрічалися частіше (61,5% (16) досліджених), ніж у групах профілактики та порівняння і мали більш важкий характер. Бронхопневмонія зустрічалась у 38,5% (10) дітей, виразково некротичний ентероколіт 15,4% (4), менінгіт – 3,8% (1), гепатит - 3,8% (1), омфаліт - 3,8% (1), кон'юнктивіт - 3,8% (1), дакріоцистит – 7,7% (2), цитомегаловірусна інфекція - 3,8% (1), гостра респіраторна вірусна інфекція – 7,7% (2), синдром системної запальної відповіді - 3,8% (1).

Таблиця 3.3 - Захворювання, що найбільш часто зустрічались у обстежених дітей

Фактори ризику	I група	II група	III група	IV група
Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи	100% (36)	100% (33)	100% (26)	100% (31)
В тому числі з синдромом пригнічення	16,7% (6)	12,1% (4)	15,4% (4)	19,4% (6)
Із шлуночковими крововиливами	16,7% (6)	18,2% (6)	11,5% (3)	19,4% (6)
Вроджені вади розвитку	66,7% (24)	51,5% (17)	61,5% (16)	29% (9)
Гемолітична хвороба	22,2% (8)	12,1% (4)	11,5% (3)	22,6% (7)
Геморагічна хвороба	--	--	11,5% (3)	3,2% (1)
Кон'югаційна жовтяниця	27,8% (10)	30,3% (10)	26,9% (7)	45,2% (14)
Синдром дихальних розладів	33,3% (12)	30,3% (10)	61,5% (16)	41,9% (13)
Захворювання інфекційно-запального генезу	50% (18)	45,5% (15)	61,5% (16)	51,6% (16)
	n = 36	n = 33	n = 26	n = 31

Діти II групи були без клінічних ознак анемії та з гематологічними показниками у межах вікової норми. Вони отримували профілактичний курс лікування РАН препаратом лрЕПО, препаратом тривалентного заліза та вітамінами А, С, Е (31 дитина). З них дівчатка склали 61,3% (19), хлопчики – 38,7% (12).

Недоношені II ступеня 38,7% (12), III ступеня – 35,5% (11), IV ступеня – 25,8% (8). ЗВУР гіпотрофічного, гіпопластичного або диспластичного типу різного ступеня мали 25,8% (8). Середній строк гестації склав $30,30 \pm 0,43$ тижнів.

Показники фізичного розвитку при народженні в II групі суттєво не відрізнялися від таких у інших групах. Маса тіла при народженні досягала $1408 \pm 48,1$ г, довжина тіла - $39,1 \pm 0,59$ см. Обвід голови дорівнював $27,9 \pm 0,36$ см, окружність грудної клітки - $25,1 \pm 0,43$ см, коефіцієнт маса-зріст – $35,8 \pm 0,83$.

Від першої вагітності народилося 54,8% (17) дітей, від другої – 12,9% (4), від 3-9-ї – решта 32,3% (10) дітей. Народженими від перших пологів були 58,1% (18) дітей, від других – 35,5% (11), від 3-х – 6,5% (2) дитини. Від багатоплідної вагітності було народжено 12,9% (4) обстежених.

Вагітність у 32,3% (10) матерів цих дітей перебігала на фоні соматичних захворювань (нейроциркуляторна дистонія за гіпертонічним типом 19,4% (6), хронічний пієлонефрит 12,9% (4)). У 41,9% (13) жінок вагітність супроводжувалася анемією. У 19,4% (6) матерів під час вагітності відзначалися інфекційні захворювання (ГРВІ). У 45,2% (14) матерів вагітність перебігала на фоні інфекції статевих шляхів.

Серед ускладнень вагітності діагностувалися загроза переривання вагітності у 48,4% (15) жінок, хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН) - у 16,1% (5), токсикоз 1-ї половини вагітності - у 6,5% (2) гестоз 2-ї половини вагітності - у 12,9% (4) обстежених.

Ускладнення пологів, таке як передчасне відходження навколоплідних вод у цих жінок було зафіксовано у 45,2% (14) випадків. У 16,1% (5) жінок пологи проводили шляхом кесарева розтину.

За станом здоров'я матерів і кількістю ускладнень під час вагітності та пологів II група суттєво не відрізнялась від інших груп

За шкалою Апгар оцінку 8 - 9 балів на 1-й та 5-й хвилині життя відповідно отримали 3,2% (1) новонароджених, 8-8 балів – 3,2% (1), 7-8 балів – 38,7% (12), 6-8 балів – 12,9% (4), 6-7 балів – 6,5% (2), 3-5 балів – 3,2% (1), 32,3% (10) дітей за шкалою Апгар не оцінювались через низький гестаційний вік.

На грудному вигодовуванні з першої доби життя знаходилося 51,6% (16) дітей, 25,8% (8) дитини отримували штучне вигодовування, 22,6% (7) – змішане вигодовування (Табл.3.3.1).

Об'єм терапевтичних заходів визначався залежно від діагнозу, ступеня недоношеності та тяжкості стану дітей. При цьому використовували протоколи лікування відповідних захворювань.

Перинатальне гіпоксичне ураження центральної нервової системи діагностовано 100% (31) новонароджених – із них з синдромом пригнічення у 19,4% (6) дітей. 19,4% (6) мали шлуночкові кровиливи.

Вроджені вади розвитку зустрічалися із частотою 29% (9) випадків. З них пупкова кила зустрічалася у 9,7% (3) дітей, коротка вуздечка язика у 6,5% (2), синдром фетальних комунікацій у 6,5% (2) (відкрите овальне вікно – 3,2% (1), відкрита аортальна протока - 3,2% (1) новонароджених), дисплазія кульшових суглобів у 6,5% (2), аномалії сечостатевих органів у 6,5% (2) (гіпоспадія - 3,2% (1), комбінований порок з пахвовою килою, гіпоспадією, стриктурою уретри - 3,2% (1) дітей).

Гемолітичну хворобу діагностували в 22,6% (7), геморагічну хворобу у 3,2% (1), кон'югаційну жовтяницю у 45,2% (14) випадків. Синдром дихальних розладів зустрічався у 41,9% (13) дітей.

Захворювання інфекційно-запального генезу мали 48,3% (15) досліджених. З них бронхопневмонія зустрічалася у 9,7% (3) новонароджених, виразково некротичний ентероколіт у 6,5% (2), омфаліт у 3,2% (1), інфекція сечостатевих шляхів у 6,5% (2), дакриоцистит у 6,5% (2), кон'юнктивіт у 9,7% (3), внутрішньоутробна інфекція не уточненого генезу 6,5% (2).

За структурою та важкістю захворювань II група суттєво не відрізнялась від I групи.

Отже обстежені групи дітей були подібні між собою гестаційним віком, та антропометричними параметрами при народженні, частотою впливу перинатальних факторів та станом здоров'я.

3.4 Характеристика дітей пре- та пубертатного віку

Методом випадкової вибірки було проведено обстеження показників червоної крові 73 дітям віком 9-10 років. Виявлено, що у 12,1% (10 дітей) наявна залізодефіцитна анемія (гемоглобін $112,1 \pm 1,9$ г/л, еритроцити $3,8 \cdot 10^{12}$ /л, СЗ 10,23 мкмоль/л, ЗЗЗС 70,14 мкмоль/л, СФ 5,06 нг/л), яка супроводжувалася

клінічними проявами (блідість шкіри та слизових оболонок, зниження апетиту, підвищення фізичної та розумової втомлюваності, зниження працездатності).
Діагноз анемії виставляли за клінічними ознаками та при рівні гемоглобіну нижче 120 г/л.

У 87,9% дітей залізодефіцитної анемії не було (63 дітей).

Таблиця 3.4 - Показники RBC, HGB, C3, ЗЗЗС, СФ у дітей без анемії

	RBC, * 10 ¹² /л;	HGB, г/л	C3, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	СФ, нг/мл
М	4,29	132,36	14,83	67,58	55,35
m	0,04	0,99	0,95	1,01	4,09
n	63	63	63	63	63

Діти без залізодефіцитної анемії в залежності від показників C3 та ЗЗЗС була поділена на 2 групи.

1 група - 28 дітей (44,44%) з латентним дефіцитом заліза.

Таблиця 3.5 - Показники RBC, HGB, ЗЗЗС, СФ у дітей з латентним дефіцитом заліза

		C3, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	СФ, нг/мл	HGB, г/л
C3 < 14 мкмоль/л	М	9,45	71,36	54,37	131,68
	m	0,41	0,91	0,05	1,25
	Кількість обстежених	35	35	35	35

2 група – 35 дітей (55,56%) без латентного дефіциту заліза.

Таблиця 3.6 - Показники RBC, HGB, ЗЗЗС, СФ у дітей без латентного дефіциту заліза

		C3, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	СФ, нг/мл	HGB, г/л
C3 > 14 мкмоль/л	М	21,55	62,99	54,21	132,97
	m	1,17	1,58	0,06	1,53
	Кількість обстежених	28	28	28	28

Також було додатково обстежено 95 дітей віком 12-14 років з визначенням концентрацій СЗ та ЗЗЗС.

Виявлено, що у 15,8% (15 дітей) наявна залізодефіцитна анемія (гемоглобін $109,1 \pm 1,6$ г/л, еритроцити $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, СЗ 10,1 мкмоль/л, ЗЗЗС 69,31 мкмоль/л, СФ 5,01 нг/л), яка супроводжувалася клінічними проявами (блідість шкіри та слизових оболонок, зниження апетиту, підвищення фізичної та розумової втомлюваності, зниження працездатності). Діагноз анемії виставляли за клінічними ознаками та при рівні гемоглобіну нижче 120 г/л.

У 84,2% дітей залізодефіцитної анемії не було (80 дітей).

Таблиця 3.7 - Показники RBC, HGB, СЗ, ЗЗЗС, СФ у дітей без анемії

	RBC, * 10^{12} /л;	HGB, г/л	СЗ, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	СФ, нг/мл
М	3,8	128,3	14,52	66,81	54,5
m	0,02	0,9	0,9	0,9	4,0
n	80	80	80	80	80

Діти без залізодефіцитної анемії в залежності від показників СЗ та ЗЗЗС була поділена на групи.

3 група - 42 дітей (52,5 %) з латентним дефіцитом заліза.

Таблиця 3.8 - Показники RBC, HGB, ЗЗЗС, СФ у дітей з латентним дефіцитом заліза

		СЗ, мкмоль/л	ЗЗЗС, мкмоль/л	СФ, нг/мл	HGB, г/л
СЗ < 14 мкмоль/л	М	10,27	69,56	51,44	128,56
	m	0,41	0,91	0,05	1,25
	Кількість обстежених	38	38	38	38

4 група – 38 дітей (47,5%) без латентного дефіциту заліза.

Таблиця 3.9 - Показники RBC, HGB, 333С, СФ у дітей без латентного дефіциту заліза

		СЗ, мкмоль/л	333С, мкмоль/л	СФ, нг/мл	HGB, г/л
СЗ > 14 мкмоль/л	М	24,86	60,41	44,6	129,78
	m	1,17	1,58	0,06	1,53
	Кількість обстежених	42	42	42	42

При аналізі даних клінічного обстеження виявлена наступна супутня патологія.

Таблиця 3.10 - Супутня патологія дітей з ЛДЗ та без нього

Супутня патологія	СЗ<14 мкмоль/л	СЗ>14 мкмоль/л
Хронічна ЛОР патологія (аденоїди, хронічний тонзиліт та інше)	7,5±2,96%	9,9±2,99%
Патологія органів зору (міопія)	18,75±4,39 %	20,79±4,06 %
Патологія опорно-рухового апарату (сколіоз, сколіотична осанка)	8,75±3,18%	14,85 ±3,56%
Цефалгії	2,5±1,76%	1,98±1,39%

При аналізі анкетування батьків дітей цих двох груп скарги та особливості анамнезу достовірно не відрізнялися (табл. 3.4.8).

При аналізі відповідей анкетування батьків встановлено, що 46,6% дітей сильно втомлювались після занять, 44,1% - часто хворіли респіраторними інфекціями. У кожної третьої дитини був частий головний біль, скарги на біль в животі відмічалися у 45,5% школярів, третина дітей жалілася батькам на біль в області серця. Кожна четверта дитина плаксива і дратівлива. Нами звернена увага на те, що третина батьків (33,1%) самі страждають хронічними захворюваннями органів травлення.

Таблиця 3.11 - Результати анкетування батьків обстежуваних дітей

Скарги дітей та особливості анамнезу, які відмічають батьки при анкетуванні	Діти з ЛДЗ	Діти без ЛДЗ (контрольна група)
	%	%
Часто головний біль	32,86	31,52
Часто біль у животі до їжі	38,57	31,52
Часто біль у животі після їжі	11,43	11,96
Часто біль у животі, незалежно від прийому їжі	25,72	18,47
Біль у ділянці серця	37,14	32,61
Часто хворіє застудами	37,14	47,83
Часті носові кровотечі	7,14	4,35
Важке дихання через ніс під час сну	25,72	21,74
Дитина сильно втомлюється після занять	51,43	47,83
Часто біль у кінцівках вранці	8,57	8,7
Дитина плаксива, дратівлива	27,14	27,17
Дитина вранці має гарний апетит	35,71	39,13
У дитини спокійний сон	87,14	85,87
До 6 місяців дитина годувалася груддю	57,14	59,78
Батьки страждають хронічними захворюваннями органів травлення	24,28	39,13
Дитина вранці робить фізкультурні вправи	11,43	13,04
Займається в спортивній секції	31,43	33,7
Під час канікул дитина працювала	24,28	23,91
Під час канікул дитина оздоровлювалася	77,14	76,09
Батьки задоволені станом здоров'я дитини	40,00	51,09
Всього анкет, n	70	92

Аналізуючи дані ми бачимо, що не завжди є клінічно виражена різниця на ранніх етапах розвитку залізодефіцитних станів. Видно, що наявність ЗДС мало вплинула на сприйняття скарг дитини батьками, але зросла незадоволеність станом здоров'я дитини.

РОЗДІЛ 4 СТАН ДЕПО ЗАЛІЗА ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ ЖІНОК БЕЗ ЗДА ТА ЖІНОК З АНЕМІЄЮ ВАГІТНИХ

Анемію I-III ступенів тяжкості на 12-15-му тижні гестаційного процесу мали 28 (54,90%) жінок та ще у 11 (21,57%) вагітних діагностований переданемічний стан. Оскільки ці обидва стани характеризуються виснаженням тканинного депо заліза, то слід відзначити, що в цілому вже в ранньому терміні гестації у 39 (76,47%) вагітних жінок мав місце явний дефіцит заліза. У жінок з анемією середній вміст сироваткового феритину становив $37,67 \pm 2,49$ нг/мл ($n=20$), тобто забезпеченість депо заліза знаходилась на нижній межі фізіологічного рівня.

Зважаючи на те, що в цей термін гестації потреба плода в залізі мінімальна або практично відсутня, слід дійти до висновку, що виснаження депо заліза та анемія у цих жінок виникли ще до вагітності.

У вагітних жінок із переданемічним станом виявляли симптоми сидеропенічного синдрому (втомлюваність, зниження пам'яті, головний біль, м'язова слабкість). При залізодефіцитній анемії I-II ступеня тяжкості діагностували симптоми анемічної гіпоксії (тахікардія, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні, біль у ділянці серця), симптоми сидеропенічного синдрому (зниження пам'яті, втомлюваність, головний біль, м'язова слабкість, спотворення смаку, сухість шкіри, імперативні позиви до сечовиділення), симптоми синдрому металічної інтоксикації (втомлюваність, зниження пам'яті, головний біль).

Дослідження мікроелементів у I-му триместрі вагітності встановило, що при анемії у сироватці крові має місце значне зниження вмісту заліза та цинку, а також тенденція до зниження міді, кобальту і нікелю. В еритроцитах також зменшувався вміст заліза, кобальту та нікелю і, навпаки, підвищувався рівень міді. Вивчення співвідношення сироватково-еритроцитарного вмісту мікроелементів свідчить про наявність дисбалансу міді, цинку, кобальту. Для

міді і цинку це співвідношення зменшувалося майже удвічі, а для кобальту і нікелю, навпаки, підвищувалося. (таблиця 4.1). Це свідчить про наявність мікроелементозу при анемії уже у I-му триместрі вагітності.

Таблиця 4.1 - Вміст мікроелементів у вагітних із залізодефіцитною анемією та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності у I триместрі

		Залізо	Мідь	Цинк	Кобальт *10 ⁻³	Нікель *10 ⁻³
Вагітні із ЗДА n=20	Сироватка, мкмоль/л	10,39± 0,89 p<0,01	14,4± 1,32	12,51± 0,69 p<0,001	5,36± 0,77	7,91± 0,64
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,33 ± 0,71 p<0,01	0,12± 0,013 p<0,01	0,8± 0,068	1,51± 0,54 p<0,01	11,03± 0,83 p<0,05
	K _{c/e}	1,1	120	15,6	3,5	0,71
Здорові вагітні n=20	Сироватка, мкмоль/л	17,6± 1,43	18,20± 1,45	20,15± 1,27	7,03± 0,69	8,72± 0,59
	Еритроцити, мкг/мг золи	15,03± 1,51	0,07± 0,004	0,62± 0,068	5,7± 0,69	14,52± 1,1
	K _{c/e}	1,17	227	35	1,23	0,6

Примітка. p- достовірність показника порівняно зі здоровими жінками; K_{c/e} – показник відношення вмісту мікроелементів у сироватці до вмісту в еритроцитах

У терміні гестації 16-22 тижнів середня кількість еритроцитів (3,088±0,05 т/л) та гемоглобіну (105,3±1,83 г/л) була достовірно меншою (p<0,05), ніж у жінок у терміні гестації 12-15 тижнів. Майже у 2 рази знизився відсоток жінок (11,76%) з нормальними показниками вмісту еритроцитів (3,70±0,07 т/л) та гемоглобіну (123,5±1,85 г/л). Дещо збільшився відсоток жінок з переданемічним станом (27,45%). Кількість вагітних з анемією складала 60,78%. Серед них з анемією I ступеня було 56,86%, з анемією II ступеня - 3,92%. Загальна кількість вагітних з виснаженим депо заліза становила 88,24%. Середній вміст феритину у сироватці крові у жінок з анемією (n=20) становив 29,21± 4,57 нг/мл.

У другому триместрі у вагітних з анемією сироватковий вміст міді дещо підвищувався, а цинку – зменшувався (p<0,01) (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2 - Вміст мікроелементів у вагітних із залізодефіцитною анемією та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності у II триместрі

		Залізо	Мідь	Цинк	Кобальт *10 ⁻³	Нікель* 10 ⁻³
Вагітні із ЗДА n=10	Сироватка, мкмоль/л	13,21± 0,71 p<0,05	18,81± 0,63	7,21± 0,64 p<0,05	3,51± 0,55 p<0,01	6,42± 0,54
	Еритроцити, мкг/мг золи	7,97 ± 0,49 p<0,001	0,09± 0,003 p<0,05	0,83± 0,054	0,84± 0,22 p<0,001	7,42± 0,69 p<0,01
	K _{c/e}	1,68	207	8,8	4,2	0,85
Здорові і вагітні n=10	Сироватка, мкмоль/л	19,12± 2,04	18,39± 0,66	9,05± 0,46	7,1 ± 0,60	7,08± 0,27
	Еритроцити, мкг/мг золи	14,89± 0,77	0,104± 0,003	0,96± 0,12	4,68 ± 0,44	13,26± 1,49
	K _{c/e}	1,28	184	10,1	1,5	0,53

Примітка. p- достовірність показника порівняно із здоровими жінками; K_{c/e} – показник відношення вмісту мікроелементів у сироватці до вмісту в еритроцитах

Разом з тим вміст цинку був у три рази, кобальту у два рази нижчим, ніж у здорових вагітних жінок. У еритроцитах спостерігалось подальше зменшення вмісту заліза, нікелю та особливо кобальту. Вміст останнього був майже у 6-7 разів меншим, ніж у здорових вагітних у першому та другому триместрах. У жінок виявлялося порушення сироватково-еритроцитарного вмісту заліза, нікелю та особливо цинку і кобальту (таблиця 4.2).

Показники червоної крові в подальшому перебігу гестаційного процесу (31-35-й тиждень) характеризувалися збільшенням кількості вагітних з анемією I-III ступенів (64,70%).

Забезпеченість депо заліза у жінок з анемією (n=20) була низькою – середній вміст сироваткового феритину становив 32,37±2,0 нг/мл. Достовірної різниці вмісту феритину у сироватці крові у жінок з фізіологічним перебігом та у жінок з анемією на протязі усієї вагітності не знайдено. Разом з тим, відслідковується тенденція до зменшення депо заліза у ході вагітності як у жінок із залізодефіцитною анемієюЗДА, так і без неї (рисунок 4.1)

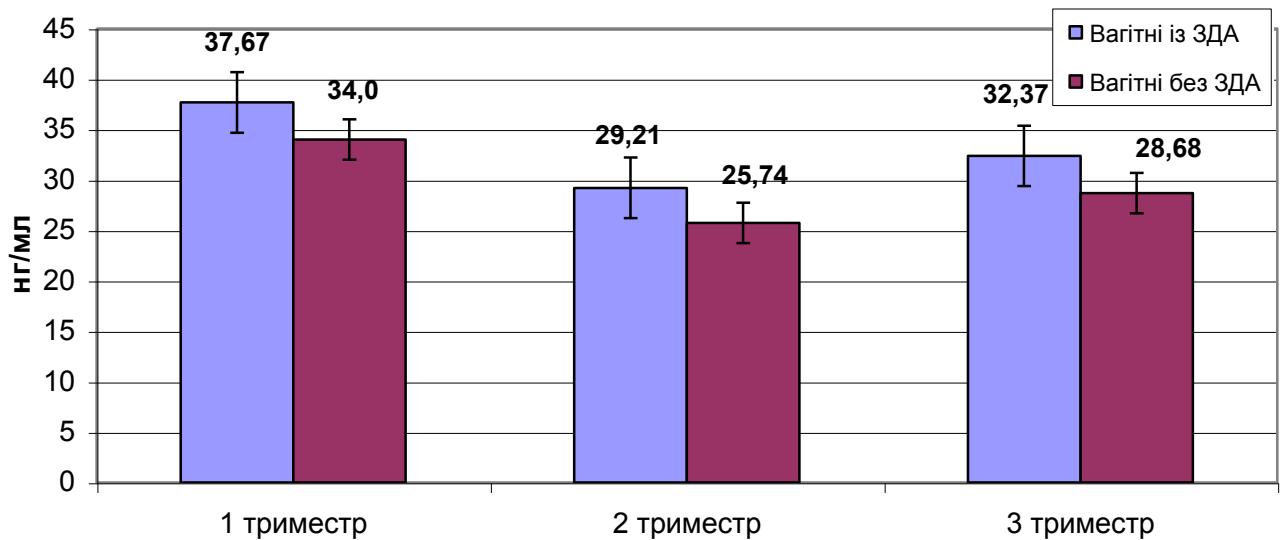


Рисунок 4.1 - Вміст феритину в сироватці крові у вагітних (нг/мл)

У третьому триместрі сироватковий та еритроцитарний вміст заліза та міді суттєво не змінювався. Зберігалась певна тенденція до зменшення вмісту цинку, кобальту та нікелю як у сироватці так і в еритроцитах, за виключенням еритроцитарного кобальта, вміст якого дещо підвищувався. Зберігався сироватково-еритроцитарний дисбаланс заліза, цинку, кобальту та нікелю (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3 - Вміст мікроелементів у вагітних із залізодефіцитною анемією та у жінок із фізіологічним перебігом вагітності у III триместрі

		Залізо	Мідь	Цинк	Кобальт* 10 ⁻³	Нікель* 10 ⁻³
Вагітні із ЗДА n=20	Сироватка, мкмоль/л	10,65± 0,71 p<0,01	21,19± 1,21	6,87± 0,36 p<0,05	2,92 ± 0,3	5,51± 0,16
	Еритроцити, мкг/мг золи	7,84 ± 0,81	0,09± 0,004 p<0,001	0,66± 0,05	3,91± 0,47 p<0,05	6,32± 1,50
	K _{с/е}	1,36	265	10,3	0,74	0,87
Вагітні без ЗДА n=20	Сироватка, мкмоль/л	18,69± 1,51	19,84± 1,74	8,30± 0,38	3,62 ± 0,42	5,57± 0,42
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,39± 0,36	0,12± 0,002	0,96± 0,12	8,32 ± 1,30	7,86± 1,10
	K _{с/е}	2,0	152	8,5	0,43	0,77

Примітка. p- достовірність показника порівняно із здоровими жінками

Протягом усієї вагітності у жінок з анемією прогресує дисбаланс заліза та інших мікроелементів (міді, цинку, кобальту та нікелю) як у сироватці так і в еритроцитах.(таблиця 4.4).

Як зазначалось вище, дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) виникає також протягом вагітності у жінок без анемії, особливо наприкінці гестаційного процесу (розділ 4, таблиці 4.2-4.7). Щодо вагітних з анемією слід особливо зазначити, що дисбаланс мікроелементів у них більш значний. Показники співвідношення сироваткового заліза та інших мікроелементів (міді, цинку, кобальту, нікелю) були значно меншими ніж у жінок без анемії. Також значно меншими були величини співвідношення в парах залізо –мідь та залізо-цинк у еритроцитах. Тобто найбільш значущим та провідним при анемічному мікроелементозі у вагітних жінок є все ж сироватковий і особливо еритроцитарний дефіцит заліза.

Таблиця 4.4 - Показники співвідношення вмісту заліза та міді, цинку, кобальту, нікелю у жінок із залізодефіцитною анемією в ході гестаційного процесу

Співвідношення мікроелементів		Триместр вагітності		
		I	II	III
Fe/Cu	Сироватка	0,72	0,7	0,5
	Еритроцити	77	82	98
Fe/Zn	Сироватка	0,91	1,83	1,5
	Еритроцити	11,6	9,8	13,0
Fe/Co	Сироватка	1,9	3,7	3,64
	Еритроцити	6,2	9,8	2,0
Fe/Ni	Сироватка	1,31	2,0	1,9
	Еритроцити	0,84	1,06	1,2

Таким чином, залізодефіцитна анемія та особливо дефіцит заліза зустрічається у значній кількості жінок ще до вагітності чи на початку гестаційного процесу. Протягом перебігу вагітності спостерігається подальше збільшення кількості жінок із дефіцитом заліза, дисбалансом мікроелементів (мікроелементозом) та прогресивно зростає частота анемії середнього та

важкого ступенів. Наприкінці гестаційного процесу лише 11,76% вагітних жінок мали нормальні показники червоної крові, у 74,51% - діагностована анемія різного ступеня тяжкості та ще 13,73% вагітних знаходились у переданемічному стані, тобто депо заліза у них було спустошеним. У цілому в цей термін гестації депо заліза було спустошеним у 88,24% вагітних.

При анемічному мікроелементозі найбільш значущим та провідним є сироватково-еритроцитарний дефіцит та дисбаланс заліза.

Отже, зважаючи на вищезазначене слід прийти до висновку про доцільність ретельного обстеження стану депо заліза та показників червоної крові у жінок з самого початку взяття їх на облік з приводу вагітності та корекції дефіциту заліза, дисбалансу мікроелементів (мікроелементозу) чи лікування вже наявної залізодефіцитної анемії.

РОЗДІЛ 5 МІКРОЕЛЕМЕНТНА ЗАБЕЗПЕЧЕНІСТЬ У СИСТЕМІ МАТИ – ПЛАЦЕНТА – ПЛІД – НОВОНАРОДЖЕНИЙ

Аналіз вмісту МЕ у сироватці крові матері та в сироватці пуповинної крові показав, що відмінностей вмісту заліза, кобальту, нікелю та хрому немає. Вміст цинку та міді в сироватці крові новонароджених був відповідно у 2 та 4 рази меншим, ніж в сироватці крові матері.

Середній вміст цинку в сироватці крові матерів складав $25,88 \pm 4,8$ мкмоль/л. Високий рівень цинку є адаптивною реакцією при вагітності. Вагітність супроводжується накопиченням цинку в тканинах матки, особливо ендометрії, а також мобілізацією його з тканинних депо. Більш високий вміст цинку в крові жінок з фізіологічними перебігом вагітності можна пояснити його необхідністю для забезпечення нормального розвитку плода. Відмічені значні коливання сироваткової концентрації цинку у вагітних. У 26% жінок його рівень коливався у діапазоні 45,01-59,6 мкмоль/л, у 40% коливався у діапазоні 7,4-12,9 мкмоль/л, у решти жінок його коливання складали 17,12-27,32 мкмоль/л.

Концентрація міді в сироватці крові вагітних жінок складала $8,17 \pm 0,75$ мкмоль/л, з коливанням 3,12-13,31 мкмоль/л. Можливо, такий низький рівень пояснюється тим, що мідь та цинк є антагоністами.

Рівень цинку та міді в пуповинній крові був низьким. Це пов'язано з їх інтенсивним використанням в перинатальному періоді для формування кісткової системи, становлення імунної, ендокринної систем, захисту від стресорних уражень. Коливання вмісту цинку та міді в сироватці пуповинної крові складали відповідно 4,86-28,03 мкмоль/л та 0,17-6,03 мкмоль/л.

Таблиця 5.1 - Вміст мікроелементів в сироватці крові матерів та у пуповинній крові

ME	Сироватка вагітних, мкмоль/л	Сироватка пуповинної крові, мкмоль/л
Fe	13,99 ± 1,02 n=30	14,04 ± 0,9 n=30
Zn	25,88 ± 4,8 p<0,05 n = 15	11,16 ± 2,2 n=12
Cu	8,17 ± 0,75 p<0,001 n=30	2,2 ± 0,36 n=30
Co*10 ⁻³	6,24 ± 0,6 n=30	5 ± 0,7 n=30
Cr*10 ⁻³	0,94 ± 0,09 n=30	0,74 ± 0,06 n=30
Al*10 ⁻³	4,6 ± 1 p<0,05 n=15	2 ± 0,6 n=15
Ni*10 ⁻³	0,6 ± 0,04 n=30	0,5 ± 0,09 n=30
Pb	0,08 ± 0,004 n=30	0,1 ± 0,01 n=30

p- достовірність різниці показників сироватки матері та дитини

Відносно токсичних ME алюмінію та свинцю слід зазначити, що вміст алюмінію в сироватці крові матері був в 2 рази більшим, ніж у пуповинній крові, а вміст свинцю достовірно не відрізнявся (таблиця 5.1).

Слід прийти до висновку, що у вагітних жінок у сироватці крові визначалися високі концентрації есенціального мікроелементу цинку та токсичних мікроелементів – свинцю та алюмінію. Сироватка крові плода була, навпаки, збіднена цинком та міддю.

Таблиця 5.2 - Вміст мікроелементів у плаценті, еритроцитах крові матерів та у пуповинній крові

ME	Плацента мкг/мг золи	Еритроцити матері мкг/мг золи	Еритроцити дитини мкг/мг золи
Fe	16,74 ± 0,54 p<0,05	14,34 ± 0,84 p ₂ <0,001	9,59 ± 0,46 p ₁ <0,001
Zn	5,78 ± 1,19 p<0,001	0,12 ± 0,0025	0,61 ± 0,59 p ₁ <0,001
Cu	0,23 ± 0,01 p<0,001	0,36 ± 0,02 p ₂ <0,001	0,28 ± 0,008 p ₁ <0,001
Co	0,04 ± 0,005	0,059 ± 0,0095 p ₂ <0,05	0,033 ± 0,0054
Cr	0,024 ± 0,0045 p<0,001	0,048 ± 0,005 p ₂ <0,01	0,024 ± 0,007
Al*10 ⁻³	3,5 ± 1	---	8,6 ± 1 p ₁ <0,001
Ni	0,091 ± 0,01	0,086 ± 0,0029 p ₂ <0,001	0,033 ± 0,0035 p ₁ <0,001
Pb	0,51 ± 0,06	0,58 ± 0,08 p ₂ <0,01	0,25 ± 0,024 p ₁ <0,001
	n=30	n=30	n=30

P-достовірність різниці показників плаценти та еритроцитів матері

P₁-достовірність різниці показників еритроцитів дитини та плаценти

P₂-достовірність різниці показників в еритроцитах матері та дитини

Вміст ME в еритроцитах матері та еритроцитах пуповинної крові порівняно з вмістом у сироватці крові мав свої відмінності. Так, вміст мікроелементів в еритроцитах пуповинної крові був нижчим, ніж в еритроцитах матері (заліза на 30%, міді на 20%, кобальту, хрому, нікелю та алюмінію – у 2 рази). Виключенням з цього ряду є цинк, вміст якого був більш ніж у 5 разів вищим в еритроцитах дитини (таблиця 5.2).

Таким чином, для еритроцитів плода властиве більш низьке мікроелементне забезпечення. Можливо, це пов'язано з особливостями функціонування еритроцитів плода та новонародженого, що потребує подальшого вивчення.

На нашу думку, підвищений вміст цинку в сироватці крові матері відносно інших мікроелементів пояснюється, з одного боку екологічним впливом, а з іншого – захисною функцією плаценти. Висока концентрація цього

мікроелемента в еритроцитах плода пов'язана з його необхідністю для росту та розвитку.

Показники співвідношення окремих МЕ у біосередовищах вагітних жінок та плода, а також у плаценті представлений в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3 - Коефіцієнти співвідношень МЕ в біосередовищах вагітних жінок, новонароджених і плаценті

Спів-відношення МЕ	Сироватка матері	Сироватка ново народженого	Плацента	Еритроцити матері	Еритроцити новонародженого
Fe/Zn	0,54	1,26	2,89	119,6	15,72
Fe/Cu	1,71	6,38	69,75	39,9	34,25
Fe/Co	$2,24 \times 10^{-3}$	$2,81 \times 10^{-3}$	418,5	243,05	290,6
Fe/Cr	$14,88 \times 10^{-3}$	$18,97 \times 10^{-3}$	836,5	298,7	399,6
Fe/Al	3×10^{-3}	7×10^{-3}	$4,78 \times 10^{-3}$		$1,12 \times 10^{-3}$
Fe/Ni	$23,3 \times 10^{-3}$	$28,08 \times 10^{-3}$	183,9	166,7	290,6
Fe/Pb	174,9	140,4	32,63	24,74	38,39
Zn/Cu	3,16	5,07	24,08	0,3	2,17
Zn/Co	$4,15 \times 10^{-3}$	$2,23 \times 10^{-3}$	144,5	2,03	18,48
Zn/Cr	$27,53 \times 10^{-3}$	$15,08 \times 10^{-3}$	240,83	2,5	25,62
Zn/Al	$5,63 \times 10^{-3}$	$5,58 \times 10^{-3}$	$1,65 \times 10^{-3}$		715
Zn/Ni	$43,13 \times 10^{-3}$	$22,32 \times 10^{-3}$	63,51	1,3	18,48
Zn/Pb	323,5	111,6	11,26	0,2	2,46
Cu/Co	$1,30 \times 10^{-3}$	$0,440 \times 10^{-3}$	5,87	6	8,48
Cu/Cr	$0,87 \times 10^{-3}$	$2,97 \times 10^{-3}$	9,58	7,5	10,83
Cu/Al	$1,78 \times 10^{-3}$	$1,1 \times 10^{-3}$	66,19		32,6
Cu/Ni	$13,6 \times 10^{-3}$	$4,4 \times 10^{-3}$	2,58	4	8,2
Cu/Pb	102,12	22	0,45	0,62	1,12
Co/Cr	6,64	6,76	1,6	1,23	1,4
Co/Al	1,356	2,51	11,42		39,53
Co/Ni	10,4	10	0,43	0,1	1
Co/Pb	80×10^{-3}	50×10^{-3}	0,07	0,1	1,36
Cr/Al	0,2	0,37	6,86		2,79
Cr/Ni	1,57	1,48	0,26	0,56	0,73
Cr/Pb	0,0127	$7,4 \times 10^{-3}$	0,047	0,082	0,096
Al/Ni	0,07	0,04	0,03		0,25
Al/Pb	0,06	0,01	0,007		0,034
Ni/Pb	7×10^{-3}	5×10^{-3}	0,18	0,14	0,13

Коефіцієнти співвідношення залізо/цинк, залізо/алюміній були у 2,5 рази, залізо/мідь у 5 разів, залізо/кобальт та залізо/хром на 25% більшими в сироватці пуповинної крові по відношенню до сироватки матері. Коефіцієнт цинк/мідь був більш, ніж у 2 рази вищим в сироватці крові новонародженого порівняно з

сироваткою матері, а коефіцієнти цинк/кобальт та цинк/нікель були, навпаки, в 2 рази меншими у новонароджених (таблиця 5.3).

В еритроцитах новонародженого коефіцієнт співвідношення залізо/цинк був, навпаки, у 8 разів менший, ніж в еритроцитах матері.

При аналізі співвідношення цинку з іншими МЕ виявлено, що коефіцієнт співвідношення в еритроцитах новонародженого був значно вищим, ніж в еритроцитах матері.

Коефіцієнт співвідношення мідь/кобальт в сироватці крові новонародженого був у 3 разів менший, ніж у сироватці матері і в 6 разів менший в еритроцитах новонародженого у порівнянні з еритроцитами матері. Коефіцієнти співвідношення мідь/хром та кобальт/алюміній у сироватці крові новонародженого по відношенню до сироватки матері були високими.

Такі особливості співвідношення мікроелементів в біосередовищах здорових новонароджених відносно їх матерів пояснюються значною потребою в окремих МЕ для забезпечення нормального росту і розвитку плода.

Певний інтерес викликає динаміка змін концентрацій МЕ у сироватці материнської крові, плаценті та еритроцитах пуповинної крові, оскільки вона дозволяє оцінити функцію депо (індекс накопичення) та бар'єрну функцію (індекс проникнення) плаценти.

Індекс проникнення був найвищим для свинцю та заліза і складав 125% та 107,7% відповідно (таблиця 5.4), що збігається з літературними даними [102,105,106]. Досить високим цей індекс був для нікелю, кобальту та хрому і складав 83,3%, 80,1% та 78,7% відповідно, та низьким для цинку, алюмінію та міді.

Таким чином, бар'єрна функція плаценти низька відносно свинцю та заліза, дещо вища для кобальту, нікелю та хрому, та висока для міді, цинку та алюмінію.

Плацента здатна накопичувати цинк, нікель, свинець та залізо, оскільки індекс накопичення цих МЕ складав 947,5%, 275,8%, 204% та 174,5% відповідно (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4 - Показники трансплацентарної міграції МЕ

Т	Індекс проникнення (у % до вмісту в материнській крові)	Індекс накопичення (у % до вмісту в пуповинній крові)
аким	Е	
чино	е	107,7%
м,	п	174,5%
слід	u	42,30%
зна	r	26,92%
чити	o	78,72%
, що	i	80,1%
плац	b	83,3%
ента	l	125%
роль		43,5%
депо		40,7%

найкраще виконує по відношенню до цинку. Показники депонування були досить високими також для нікелю, свинцю та заліза. Функція депонування плаценти була відсутньою по відношенню до міді, хрому та алюмінію.

Певну інформацію можна отримати при вивченні розташування досліджених МЕ в порядку зменшення їх концентрації в сироватці крові матері та дитини, в еритроцитах матері та дитини та плаценті.

Проведений аналіз показав, що при фізіологічній вагітності порядок розташування МЕ в сироватці крові матері був таким же, як в сироватці крові плода, а саме: $Zn > Fe > Cu > Pb > Co > Al > Cr > Ni$. В еритроцитах матері та плода розташування мікроелементів було відповідно наступним:

- $Fe > Pb > Cu > Zn > Ni > Co > Cr > Al$,
- $Fe > Zn > Cu > Pb > Co > Ni > Cr > Al$.

Більш високий вміст цинку в еритроцитах новонародженого відносно материнських еритроцитів, можливо пояснюється участю цього МЕ в системі антиоксидантного захисту еритроцитів. Відомо, що еритроцити плода функціонують в умовах відносної гіпоксії, що потребує напруженої роботи антиоксидантної системи. Оскільки цинк входить до складу Cu-Zn - залежної

супероксиддисмутази та карбоангідази еритроцитів, та є інгібітором фосфоліпази A_2 , то він забезпечує цю функцію.

Як наведено вище, для свинцю властиві високі як індекси проникнення та накопичення. Окрім того, його вміст в еритроцитах матері високий, як видно з ряду розташування МЕ. Це, можливо, пов'язано зі значно більшою тривалістю життя еритроцитів матері, що обумовлює його накопичення.

Плацентарний порядок розташування МЕ був наступним: $Fe > Zn > Pb > Cu > Ni > Co > Cr > Al$.

Отже, плацента виконує важливу роль в забезпеченні мікроелементного балансу плода. Їй властиві бар'єрна та функція депо. Бар'єрна функція реалізується відносно цинку, міді та алюмінію, а відносно свинцю та заліза вона відсутня. Найбільш високі показники депонування властиві для цинку, нікелю, свинцю та заліза.

Для плода характерна висока потреба у мікроелементах та інтенсивне їх використання. Баланс мікроелементів у плода має значні відмінності відносно матері, що обумовлює особливості співвідношення мікроелементів в його біосередовищах.

РОЗДІЛ 6 ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ В СИСТЕМІ МАТИ-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД ПРИ ЗАТРИМЦІ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ ПЛОДА

Для організму здорової вагітної жінки характерний певний ступінь насиченості тканин і органів МЕ. Цинк, мідь, залізо та кобальт належать до найважливіших біометалів, які є обов'язковими компонентами клітин організму. Наші дослідження вмісту МЕ в системі мати-плацента-плід-новонароджений, встановили наступне.

Вміст заліза в сироватці крові матерів, що народили дітей з проявами ЗВУР, був дещо меншим ніж у вагітних, що народили здорових новонароджених (ЗН). Зате, в пуповинній крові новонароджених зі ЗВУР концентрація його ($p < 0,001$) була на 20% меншою ніж у ЗН (таблиця 6.1). Це пояснюється тим, що всі матері цієї групи мали залізодефіцтну анемію.

Таблиця 6.1 - Вміст мікроелементів в сироватці крові матерів та у пуповинній крові їх новонароджених зі ЗВУР

МЕ	Сироватка матері мкмоль/л	Сироватка дитини мкмоль/л
Fe	12,37 ± 0,025 $p < 0,001$	10,034 ± 0,059
Zn	12,83 ± 0,28 $p < 0,001$	6,482 ± 0,31
Cu	8,92 ± 1,13 $p < 0,001$	1,72 ± 0,14
Co 10 ⁻³	4,40 ± 0,01 $p < 0,001$	5,8 ± 0,04
Cr 10 ⁻³	1,17 ± 0,02 $p < 0,001$	1,5 ± 0,003
Ni 10 ⁻³	0,98 ± 0,02 $p < 0,001$	0,47 ± 0,03
Pb	0,129 ± 0,01 $p < 0,01$	0,196 ± 0,02
	n=18	n=18

Примітка. p- достовірність різниці показників сироватки матері та дитини

Вміст цинку в сироватці крові жінок, що народили дітей зі ЗВУР, був в 2 рази нижчим ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При порівняльній показників крові новонароджених зі ЗВУР, виявлено зниження вмісту цинку в сироватці майже на 50% проти здорових новонароджених. Це свідчить про погіршення трансплацентарного переходу цинку за рахунок накопичення його в плаценті, що підтверджують показники трансплацентарної міграції. Враховуючи те, що цинк має антиоксидантну дію, слід вважати, що його дефіцит при ЗВУР сприяє порушенню стану клітинних мембран.

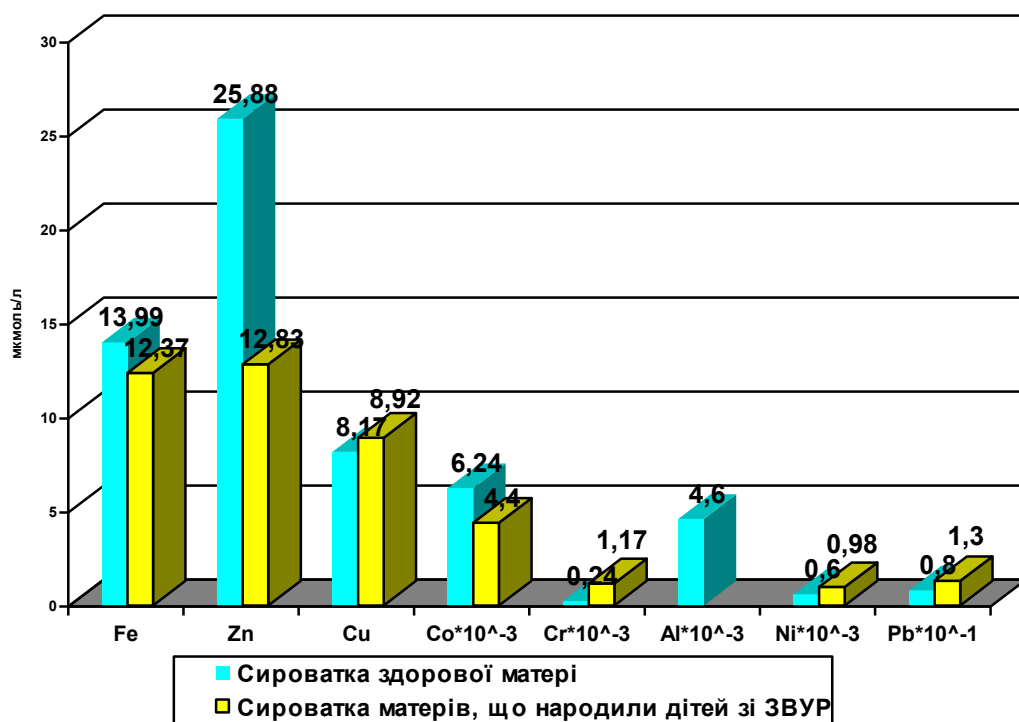


Рисунок 6.1 - Вміст мікроелементів в сироватці матерів

Рівень міді та кобальту в сироватці крові жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, був дещо вищим ніж в групі порівняння, а в пуповинній крові новонароджених він майже не відрізнявся (таблиця 6.1).

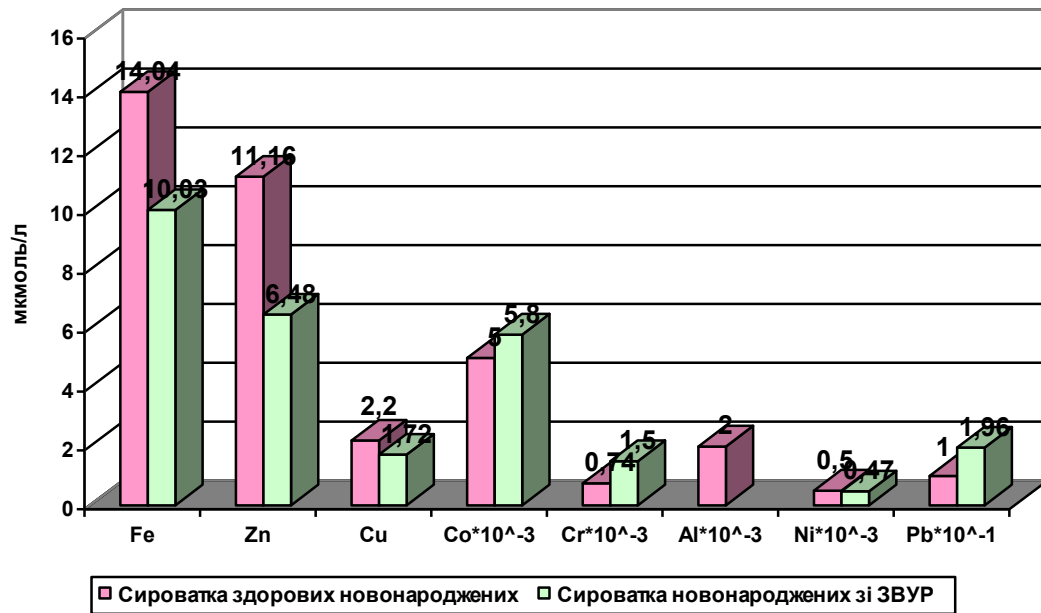


Рисунок 6.2 - Вміст мікроелементів в сироватці крові новонароджених

Вміст нікелю був на 38% більшим ($p < 0,001$) в сироватці крові жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, зате в пуповинній крові його показники майже однакові в обох групах. Це можна розглядати як механізм захисної функції плаценти, що підтверджують індекси проникнення та накопичення. Вони нижчі майже на 40% відповідно до здорової групи (таблиця 5.5).

При визначенні вмісту в сироватці крові свинцю та хрому виявлене достовірне збільшення цих МЕ, як у матерів, так і новонароджених зі ЗВУР. Індекси трансплацентарної міграції, свідчать про те, що плацента не виконує своєї захисної функції вдносно токсичних МЕ.

Слід прийти до висновку, що в сироватці крові жінок та їх новонароджених зі ЗВУР, знижувався вміст заліза, цинку та кобальту, тоді, як токсичних – свинцю та хрому, збільшувався майже на 25%.

При порівнянні вмісту мікроелементів в еритроцитах крові матерів, що народили дітей з проявами ЗВУР, виявлено, що у них забезпеченість залізом та цинком, була на 20% меншою, ніж у здорових жінок (таблиця 6.3). Насиченість еритроцитів міддю та кобальтом була достовірно більшою, ніж в групі порівняння.

Вміст МЕ в еритроцитах новонароджених зі ЗВУР значно відрізнявся від

здорових новонароджених. Середній рівень цинку та заліза знижувався, свинцю та хрому збільшувався, тоді, як вміст міді та кобальту були майже однакові (таблиця 6.2).

Є дані про конкуруючі взаємозв'язки міді та цинку. Доведено, що терапевтичні дози цинку сприяють розвитку дефіциту міді. За нашими даними, співвідношення Zn/Cu в сироватці крові матерів та дітей в обох групах мало відносно переважання цинку. Можливо це пояснюється фізіологічним антагонізмом даних МЕ, або їх перерозподілом в тканинах.

Встановлено, що вміст міді у сироватці та еритроцитах новонароджених обох груп, був значно нижчим ніж у матерів, а вміст цинку, навпаки, більшим. Низький рівень заліза, цинку, міді та кобальту в сироватці та еритроцитах новонароджених зі ЗВУР, свідчить про зрив компенсаторних реакцій, які спрямовані на обмеження метаболічних порушень. Дефіцитні стани можуть розвиватись в організмі вагітної жінки з акушерською й екстрагенітальною патологіями. Головну роль серед них відіграють причини ендогенного походження, оскільки за умов фізіологічного перебігу гестації потреба організму матері й плода в МЕ різко зростає. Тому закономірно виникає потреба у вивченні ролі плаценти в забезпеченні мікроелементного балансу системи мати-плід.

Кількісне визначення вмісту заліза та цинку в плаценті показало, що при ЗВУР концентрація заліза в середньому знижувалась на 20%, а цинку майже утричі, ніж при фізіологічному перебізі гестації.

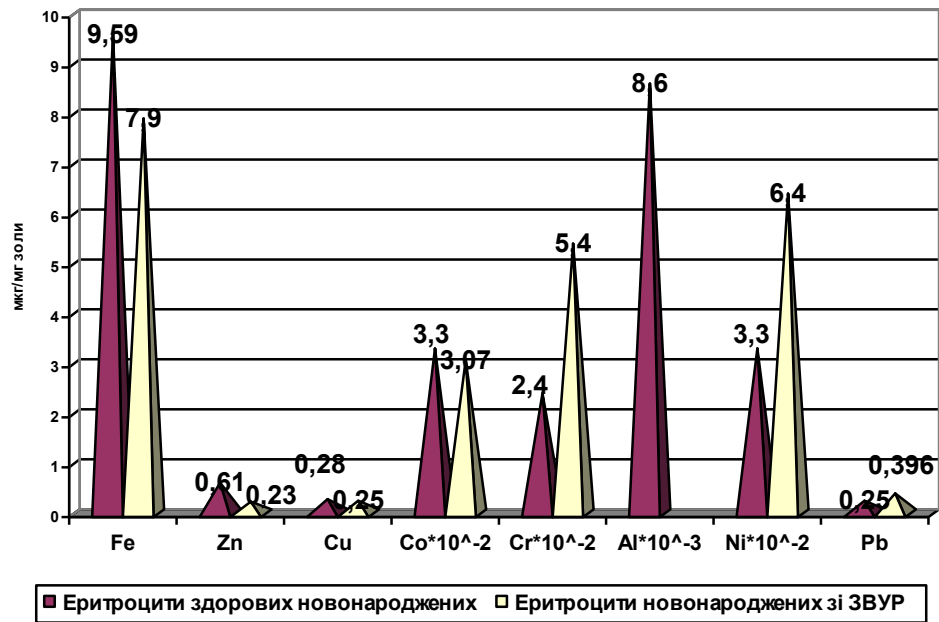


Рисунок 6.3 - Вміст мікроелементів в еритроцитах дітей

Таблиця 6. 2-- Вміст мікроелементів в плаценті, еритроцитах крові матерів та у пуповинній крові їх новонароджених зі ЗВУР

ME	Плацента мкг/мг золи	Еритроцити матері мкг/мг золи	Еритроцити дитини мкг/мг золи
Fe	14,87 ± 1,025 $p_1 < 0,001$	10,996 ± 0,05 $p_3 < 0,001$	7,893 ± 0,606 $p_2 < 0,001$
Zn	1,667 ± 0,0491 $p_1 < 0,001$	0,10 ± 0,001	0,225 ± 0,079
Cu	0,94 ± 0,17	0,98 ± 0,13 $p_3 < 0,001$	0,25 ± 0,02 $p_2 < 0,001$
Co	0,06 ± 0,006 $p_1 < 0,001$	0,087 ± 0,004	0,0307 ± 0,003 $p_2 < 0,001$
Cr	0,04 ± 0,0084	0,053 ± 0,002	0,054 ± 0,006
Ni	0,12 ± 0,01 $p_1 < 0,05$	0,094 ± 0,001 $p_3 < 0,001$	0,064 ± 0,001 $p_2 < 0,001$
Pb	0,58 ± 0,03 $p_1 < 0,05$	0,66 ± 0,02 $p_3 < 0,001$	0,396 ± 0,054 $p_2 < 0,001$
n-18			

Примітки: P_1 -достовірність різниці показників плаценти та еритроцитів матері

P_2 -достовірність різниці показників еритроцитів дитини та плаценти

P_3 -достовірність різниці показників в еритроцитах матері та дитини

Відомо, що в генезі ЗВУР важливу роль відводять порушенню маткового кровотоку. Це призводить до порушення транспортування поживних речовин у тому числі й МЕ, до плода. Індекс проникнення для цинку у дітей зі ЗВУР був вищим ніж в групі порівняння, і складав: 50,7%, проти 42,3%. Зате, накопичення, майже на 20% меншим ніж у здорових новонароджених (таблиця 6.5). У зв'язку з тим, що плацента має вибіркочу здатність депонувати МЕ, тому можливо, зниження концентрації цинку в тканині плаценти зумовлене частковим переходом цього біометалу до тканини плода для підтримки його гомеостазу і має адаптаційно-компенсаторний характер.

Є спостереження, що свідчать про порушення ембріонального розвитку при недостатньому надходженні міді до організму матері. Дефіцит міді та кобальту під час вагітності призводить до внутрішньоутробних аномалій, порушення росту і гемопоезу плода. Тому плацента накопичує МЕ, які беруть безпосередню участь у кровотворенні, й активно транспортує їх до плода. Це підтверджують дані, про майже однакову концентрацію міді та кобальту в сироватці та еритроцитах новонароджених обох груп та показники трансплацентрної міграції (таблиці 6.2, 6.5).

Плацентний вміст нікелю у жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, був достовірно ($p < 0,05$) вищим ніж у здорових породіль, а індекси проникнення та накопичення - нижчими. Так індекс проникнення становив 48%, проти 83,3%; а накопичення 187,5%, проти 275,8% відповідно.

При порівнянні мікроелементного складу виявлено, що рівень токсичних МЕ в крові та плаценті жінок зі ЗВУР був вищим від показників у жінок, що народили ЗН. Ці дані відображені на рисунку 6.4. Їх аналіз свідчить, що значна кількість свинцю та хрому із організму матері, проникає до плода. Підтвердженням цьому є величини індекса проникнення, який був на 25% вищим, ніж у здоровій групі. Інтенсивне депонування цих МЕ в плаценті на фоні ЗВУР, можливо, негативно вплинуло на дихальну, трофічну і захисну функції плаценти. Це сприяє зростанню частоти хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, та народженню недоношених новонароджених з ознаками ЗВУР.

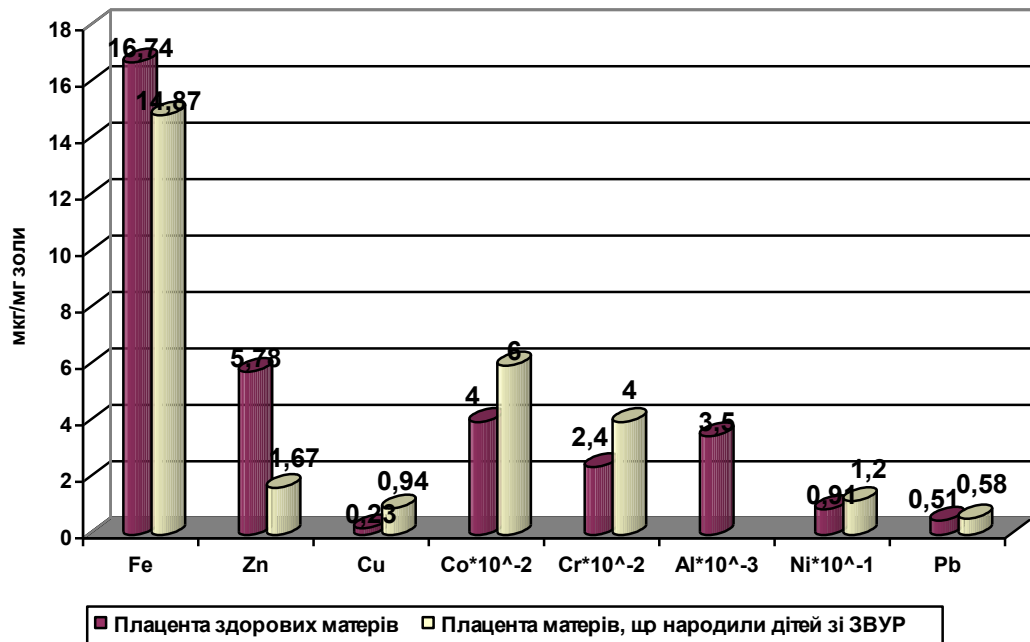


Рисунок 6.4 - Вміст мікроелементів в плацентах жінок

Таблиця 6.3. - Коефіцієнт співвідношення МЕ в системі мати-плацента-плід

Співвідношення МЕ	Сироватка матері	Сироватка новонародженого	Плацента	Еритроцити матері	Еритроцити новонародженого
Fe/Zn	0,96	1,55	8,9	109,9	35,1
Fe/Cu	1,39	5,8	15,8	11,2	31,6
Fe/Co	2,8*10 ⁻³	1,73*10 ⁻³	247,8	126,3	263,3
Fe/Cr	10,57*10 ⁻³	6,7*10 ⁻³	371,7	207,3	146,3
Fe/Ni	12,6*10 ⁻³	21,3*10 ⁻³	123,9	116,9	123,4
Fe/Pb	95,9	51,2	25,64	16,6	19,9
Zn/Cu	1,4	3,8	1,78	0,1	0,9
Zn/Co	2,9*10 ⁻³	1,12*10 ⁻³	27,8	1,15	7,5
Zn/Cr	10,9*10 ⁻³	4,32*10 ⁻³	41,7	1,9	4,2
Zn/Ni	13*10 ⁻³	13,8*10 ⁻³	13,9	1,06	3,5
Zn/Pb	99,4	33,06	2,88	0,15	0,57
Cu/Co	2,03*10 ⁻³	0,3*10 ⁻³	15,7	11,3	8,3
Cu/Cr	7,6*10 ⁻³	1,15*10 ⁻³	23,5	18,5	4,6
Cu/Ni	9,1*10 ⁻³	3,6*10 ⁻³	7,8	1,06	3,9
Cu/Pb	69,1	8,8	1,62	0,15	0,63
Co/Cr	3,8*10 ⁻³	3,9*10 ⁻³	1,5	1,6	0,56
Co/Ni	4,5*10 ⁻³	12,3*10 ⁻³	0,5	0,9	0,46
Co/Pb	34,1	29,6	0,1	0,13	0,84
Cr/Ni	1,19*10 ⁻³	3,19*10 ⁻³	0,3	0,56	0,73
Cr/Pb	9,06*10 ⁻³	7,6*10 ⁻³	0,07	0,08	0,14
Ni/Pb	7,6*10 ⁻³	2,4*10 ⁻³	0,2	0,14	0,16

Показники співвідношення окремих МЕ у біосередовищах жінок, та їх новонародженх зі ЗВУР, а також у плаценті наведені в таблиці 6.3.

Аналіз співвідношення Fe/Zn в сироватці крові матерів, та їх новонароджених зі ЗВУР, показав незначне збільшення порівняно зі здоровою групою. Зате в плаценті та еритроцитах, показники співвідношення збільшувались майже на 50%.

При вивченні співвідношення Fe/Cu у біосередовищах жінок, та їх новонароджених, привертає на себе увагу наявний дисбаланс цих МЕ. Так, при ЗВУР, поряд зі значним дефіцитом заліза, все ж переважав дефіцит міді, про що свідчать більш низькі коефіцієнти, ніж у здоровій групі. Хоча середні показники в сироватці крові були майже однаковими в обох групах, але в плаценті та еритроцитах жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, вони достовірно більші.

Показники співвідношення Fe/Cr, Fe/Pb в сироватці крові матерів та їх новонароджених зі ЗВУР, а також в еритроцитах були меншими в 2 рази, ніж у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Коефіцієнти Zn/Cr, Zn/Pb в сироватці крові матерів та їх новонароджених зі ЗВУР, а також еритроцитах зменшені в 5 разів по відношенню до жінок з фізіологічним перебігом вагітності та їх новонароджених. Це ще раз підтверджує цинкдефіцитний стан на фоні якого розвинулась ЗВУР. Коефіцієнти Cu/Co та Cu/Cr збільшенні в сироватці та еритроцитах матерів, що народили матерів зі ЗВУР в 2 та 10 разів, в порівнянні з жінками, які народили здорових новонароджених.

У плацентах жінок, що народили дітей зі ЗВУР показники співвідношення вказують на значний дефіцит цинку. Так коефіцієнти: Zn/Cu був меншим в 14 разів, Zn/Co, Zn/Ni, Zn/Cr - зменшені в 5 разів відповідно до жінок з фізіологічним перебігом вагітності, а Zn/Pb був меншим майже в 4 рази за рахунок накопичення свинцю в плаценті. Коефіцієнти Cu/Co, Cu/Ni, Cu/Cr, Cu/Pb були вищими в 3 рази ніж в плаценті жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

Таблиця 6.4 - Порівняльна характеристика коефіцієнтів співвідношення МЕ в плацентах

Співвідношення МЕ	Плацента жінок з фізіологічним перебігом вагітності	Плацента жінок, що народили дітей зі ЗВУР
Fe/Zn	2,89	8,9
Fe/Cu	69,75	15,8
Fe/Co	418,5	247,8
Fe/Cr	836,5	371,7
Fe/Ni	183,9	123,9
Fe/Pb	32,63	25,64
Zn/Cu	24,08	1,78
Zn/Co	144,5	27,8
Zn/Cr	240,83	41,7
Zn/Ni	63,51	13,9
Zn/Pb	11,26	2,88
Cu/Co	5,87	15,7
Cu/Cr	9,58	23,5
Cu/Ni	2,58	7,8
Cu/Pb	0,45	1,62
Co/Cr	1,6	1,5
Co/Ni	0,43	0,5
Co/Pb	0,07	0,1
Cr/Ni	0,26	0,3
Cr/Pb	0,047	0,07
Ni/Pb	0,18	0,2

Отримані дані наводять на думку про існування у плаценті певних механізмів захисту від токсичних МЕ, та збереження МЕ які беруть активну участь у кровотворенні, та розвитку плода.

При вивченні вмісту МЕ, в порядку зменшення їх концентрації, в сироватці крові матерів, що народили дітей зі ЗВУР, порядок розташування був таким же, як і в сироватці крові матерів при фізіологічній вагітності, а саме: Zn > Fe > Cu > Pb > Co > Cr > Ni.

В еритроцитах матерів, що народили дітей зі ЗВУР, розташування МЕ було наступним:

Fe > Cu > Pb > Zn > Ni > Co > Cr.

А у матерів, що народили ЗН - Fe > Pb > Cu > Zn > Ni > Co > Cr.

Пріоритетними, на наш погляд, є дані, про оцінку стану плода при народженні, та вмістом і порядком розташування МЕ в сироватці та еритроцитах пуповинної крові. У новонароджених з ознаками ЗВУР, послідовність розміщення МЕ була такою:

В сироватці: Fe > Zn > Cu > Pb > Co > Cr > Ni,

в еритроцитах: Fe > Cu > Zn > Pb > Ni > Cr > Co.

Плацентарний вміст МЕ, в порядку зменшення їх концентрації, у матерів, що народили дітей зі ЗВУР, був наступним:

Fe > Zn > Cu > Pb > Ni > Co > Cr.

З вищенаведеного видно, що дефіцит МЕ, перш за все есенціальних (Zn, Co), в материнському організмі супроводжується недостатністю їх в організмі плода. Поряд з іншими факторами (анемія вагітних, гестози, фетоплацентарна недостатність) приводить до формування умов для розвитку таких перинатальних ускладнень, як гіпотрофія та ЗВУР. Окрім того, підвищений вміст токсичного МЕ Pb в сироватці та еритроцитах матерів і їх новонароджених зі ЗВУР, відіграє значну роль у порушенні розвитку плода.

Таблиця 6.5 - Показники металів в організмі жінок та їх немовлят

МЕ	Індекс проникнення (у % до вмісту в материнській крові)	Індекс накопичення (у % до вмісту в пуповинній крові)
Fe	85,6%	188,2%
Zn	50,7%	740,8%
Cu	19,3%	96%
Cr	128,2%	74%
Co	131,8%	200%
Ni	48%	187,5%
Pb	151,9%	145%

Певний інтерес викликає динаміка змінення концентрації свинцю та хрому в плацентах жінок, що народили дітей з проявами ЗВУР, оскільки вона дозволяє оцінити проходження даних МЕ через плацентарний бар'єр. Здатність до міграції у плід доведена для обох металів. Для свинцю індекс проникнення через плаценту на 23,7% вищий ніж для хрому. Доведена здатність плаценти

накопичувати свинець в більшій мірі ніж хром, бо індекс накопичення був на 70% вищим для свинцю.

Отримані результати підтвержують дані, про те, що під впливом токсичних МЕ та дисбалансу мікроелементів у плаценті порушується газообмін, метаболізм поживних речовин, продукція гормонів. Надалі розвиваються морфологічні зміни та розлад матково-плацентарного кровотоку з формуванням у вагітних хронічної фетоплацентарної недостатності. За таких умов токсичні метали проникають у плід, і обумовлюють його аномалії та ЗВУР.

РОЗДІЛ 7 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ ІЗ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНИМИ СТАНАМИ

При аналізі вмісту мікроелементів сироватки крові нами було встановлено, що у дітей без ЛДЗ та з ЛДЗ наявні відмінності у вмісті мікроелементів (таблиця 7.1).

Таблиця 7.1 - Середній вміст мікроелементів сироватки крові у дітей із ЗДС та без ЗДС

		Діти із ЗДС	Діти без ЗДС
Залізо	Сироватка, мкмоль/л	(11,41± 0,58)	(21,1±1,17)
Мідь	Сироватка, мкмоль/л	(1,23± 0,12)	(1,68±0,21)
Кобальт* 10 ⁻³	Сироватка, мкмоль/л	(7,38±0,87)	(7,14±1,05)
Марганець	Сироватка, мкмоль/л	(0,64±0,07)	(0,82±0,09)
Свинець* 10 ⁻³	Сироватка, мкмоль/л	(39,9±6,9)	(78,06±7,4)
Цинк	Сироватка, мкмоль/л	(11,85±0,97)	(12,08±1,21)

У дітей без ЛДЗ середній рівень міді становив 1,68±0,21 мкмоль/л, рівень цинку 12,08±1,21 мкмоль/л, кобальту 7,14±1,05*10⁻³ мкмоль/л. Рівень марганцю 0,82±0,09 мкмоль/л, свинцю 78,06±7,4*10⁻³ мкмоль/л.

Нами встановлено, що вміст мікроелементів у дітей з ЛДЗ мав відмінності, у порівнянні з дітьми без ЛДЗ. Так, при наявності залізодефіцитних станів, рівень міді був на 26,87%, марганцю на 22,02% менший, ніж у дітей без ЗДС. Рівень Рb при залізодефіцитному стані був нижчий на 48,89%, в той же час, рівень кобальту вище на 3,39%. При порівнянні рівня цинку відсоткова різниця складала 1,85% (зменшення при ЗДС).

Нами встановлена кореляція сироваткового вмісту мікроелементів у дітей за наявності ЛДЗ та без нього (таблиця 7.2).

Таблиця 7.2 - Кореляційний зв'язок між мікроелементами сироватки крові у дітей з ЛДЗ та без ЛДЗ

	Діти із ЗДС		Діти без ЗДС	
	Кореляція	p	Кореляція	p
Cu:Co	0,952403	p<0,001	0,917273	p<0,001
Cu:Mn	0,885087	p<0,001	0,942888	p<0,001
Cu:Pb	0,93533	p<0,001	0,940329	p<0,001
Cu:Zn	0,927352	p<0,001	0,937835	p<0,001
Cu:залізо	0,940331	p<0,001	0,910312	p<0,001
Co:Mn	0,960284	p<0,001	0,947371	p<0,001
Co:Pb	0,941171	p<0,001	0,884016	p<0,01
Co:Zn	0,944898	p<0,001	0,934076	p<0,001
Co:залізо	0,979883	p<0,001	0,99063	p<0,001
Mn:Pb	0,850003	p<0,01	0,981395	p<0,001
Mn:Zn	0,925962	p<0,001	0,784364	p<0,01
Mn:залізо	0,955365	p<0,001	0,865932	p<0,001
Pb:Zn	0,780776	p<0,05	0,893071	p<0,001
Pb:залізо	0,922445	p<0,01	0,924422	p<0,001
Zn:залізо	0,962883	p<0,001	0,935564	p<0,001

Отримані дані говорять про залежність рівня мікроелементного складу крові та сироваткового заліза Це, можливо, свідчить про погіршення засвоєння заліза еритроцитами із плазми крові у дітей з порушенням мікроелементного обміну.

Таким чином, у дітей із ЗДС відмічалось виникнення сироваткового дефіциту міді, марганцю. Це сприяло розвитку сироватково-еритроцитарного та внутрішньоеритроцитарного дисбалансу вмісту заліза та інших мікроелементів.

РОЗДІЛ 8 СТАН МІКРОЕЛЕМЕНТНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ РАННЬОЇ АНЕМІЇ НЕДОНОШЕНИХ

З метою визначення ефективності профілактики РАН препаратом лрЕПО – Епокрином було відібрано 31 дитину II-IV ступеня недоношеності без жодних клінічних ознак анемії на початку дослідження і показниками червоної крові (рівень гемоглобіну та гематокриту, кількість еритроцитів) у межах вікової норми, яким проводились профілактичні заходи з використанням лрЕПО (II група).

Для профілактики РАН діти II групи отримували препарат лрЕПО Епокрин виробництва фірми «Біофарма» (Україна) в дозі 150 МО/кг підшкірно двічі на тиждень. Препарат вводили починаючи з $17 \pm 1,3$ днів життя протягом 5 тижнів. До складу профілактичного комплексу включали вітамін А перорально в дозі 500 Од/добу, вітамін С - 10 мг/кг/добу, вітамін Е - 2 мг/кг/добу. Через 2 тижні після початку застосування Епокрину призначали препарат Мальтофер у добовій дозі 5 мг/кг перорально.

Гематологічні показники при народженні у дітей цієї групи складали: середній рівень гемоглобіну дорівнював 186 ± 3 г/л, середня кількість еритроцитів - $4,85 \pm 0,11 \cdot 10^{12}$ /л.

Застосування Епокрину мало позитивний вплив на забезпеченість мікроелементами еритроцитів та сироватки крові у недоношених дітей.

Таблиця 8.1 - Динаміка рівня мікроелементів у еритроцитах у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином та феровітамінним комплексом (мкг/мг золи)

Група	До початку профілактичного курсу	Після завершення курсу
Залізо	$13,4 \pm 2,2$	$15,2 \pm 3,0$
Мідь	$0,19 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,04$
Цинк	$10,9 \pm 2,8$	$7,2 \pm 1,3$

Примітка: різниця відносно показника до початку профілактичного курсу не достовірна ($p > 0,05$)

До початку курсу профілактики вміст заліза в одиниці ваги золи еритроцитів складав $13,4 \pm 2,2$ мкг/мг золи, що перевищувало показник у доношених новонароджених ($9,59 \pm 0,49$ мкг/мг золи). Після завершення курсу профілактики він мав тенденцію до збільшення ($15,2 \pm 3,0$ мкг/мг золи). Рівень цинку мав тенденцію до зниження (на початку курсу - $10,9 \pm 2,8$ мкг/мг золи, після завершення курсу $7,2 \pm 1,3$ мкг/мг золи). Однак він був значно вищим від відповідного показника у доношених новонароджених. Рівень еритроцитарної міді був дещо нижчим від нормативного показника ($0,28 \pm 0,01$ мкг/мг золи) і суттєво не змінився протягом всього періоду спостереження (на початку курсу - $0,19 \pm 0,03$ мкг/мг золи, після завершення курсу $0,19 \pm 0,04$ мкг/мг золи) (Табл. 8.1).

Використання препаратів лрЕПО та тривалентного заліза супроводжувалося тенденцією до зменшення вмісту заліза в сироватці крові (до початку профілактики - $20,0 \pm 1,9$ мкмоль/л, після завершення профілактичного курсу $18,8 \pm 1,8$ мкмоль/л), що свідчить про посилення його використання у зв'язку із більш активним включенням цього мікроелементу до складу еритроцитів. Однак його вміст був більшим від показника у доношених новонароджених ($14,0 \pm 0,9$ мкмоль/л).

Рівень сироваткової міді на початку курсу становив $2,2 \pm 2,0$ мкмоль/л і не відрізнявся від показника у доношених новонароджених - $2,2 \pm 0,36$ мкмоль/л. Після завершення профілактичного курсу він мав тенденцію до підвищення і дорівнював - $2,7 \pm 0,6$ мкмоль/л. Рівень цинку був високим на початку курсу - $26,7 \pm 5,2$ мкмоль/л (у доношених новонароджених $11,2 \pm 2,2$ мкмоль/л) і мав тенденцію до подальшого збільшення після завершення курсу $34,7 \pm 8,2$ мкмоль/л.

Нами було проаналізовано вплив профілактичного застосування препаратів лрЕПО заліза та вітамінів на характер взаємовідносин між мікроелементами (Cu, Fe, Zn) до початку проведення профілактичного курсу та після його завершення. У дітей, що отримували профілактику Епокрином до

початку та після проведення профілактичного курсу вміст заліза в еритроцитах переважає концентрацію цинку, а концентрація міді є найменшою (Табл. 8.3).

Вміст цинку у сироватці крові мав тенденцію до збільшення відносно вмісту заліза, як до початку так і після завершення курсу профілактики РАН Епокрином та феровітамінним комплексом. В той час як у доношених новонароджених концентрація заліза у сироватці крові є більшою за концентрацію цинку. Найменшим до початку та після завершення профілактичного курсу є рівень міді в сироватці крові. (Табл. 8.2).

Таблиця 8.2 - Динаміка вмісту мікроелементів в сироватці крові у дітей, що отримували Епокрин та феровітамінний комплекс з метою профілактики РАН (мкмоль/л)

Група	До початку профілактичного курсу	Після завершення курсу
Залізо	20,0±1,9	18,8±1,8
Мідь	2,2±0,3	2,7±0,8
Цинк	26,7±5,2	34,7±8,2

Примітка: r_1 – достовірність відносно показника до початку профілактичного курсу ($p < 0,05$)

Встановлено, що у дітей цієї групи в сироватці крові співвідношення Fe/Zn має тенденцію до зниження, а співвідношення Fe/Cu, Zn/Cu мають тенденцію до зростання після проведення профілактичного курсу (Табл. 8.3). Тенденція до одночасного зростання співвідношень Fe/Cu та Zn/Cu свідчить про тенденцію до поглиблення на фоні стимуляції еритропоезу властивої для передчасно народжених дітей гіпокупремію (табл.8.3).

Таблиця 8.3 - Показники співвідношення вмісту заліза, цинку, міді у сироватці крові у дітей, що отримували Епокрин та феровітамінний комплекс з метою профілактики РАН

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактичного курсу
Fe/Cu	10,4 ± 1,47	13,92 ± 2,32
Fe/Zn	1,07 ± 0,1	0,84 ± 0,15
Zn/Cu	17,37 ± 4,28	30,35 ± 7,49

Примітка: r_1 – достовірність, відносно показника до початку профілактичного курсу ($p < 0,05$)

У дітей цієї групи спостерігалася тенденція до збільшення співвідношень Fe/Cu та Zn/Cu в еритроцитах, що знову ж таки може пояснюватись схильністю до функціонального дефіциту міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят, незважаючи на те, що абсолютна кількість міді у цих дітей навіть мала тенденцію до збільшення (Табл.8.4)

Таблиця 8.4 - Співвідношення між вмістом заліза, цинку, міді в еритроцитах у дітей, що отримували з метою профілактики РАН Епокрин

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактичного курсу
Fe/Cu	117,37 ± 15,1	131,31 ± 27,55
Fe/Zn	3,36 ± 0,57	2,81 ± 0,44
Zn/Cu	78,4 ± 16,16	105,51 ± 30,13

Примітка. r_1 – достовірність, відносно показника до початку профілактичного курсу ($p < 0,05$).

Також визначалися показники кореляції між цими трьома мікроелементами (Табл. 8.5, 8.6).

Спостерігалася порушення кореляції між цими мікроелементами як в сироватці, так і в еритроцитах. І лише наприкінці профілактичного курсу з'являється середньої сили кореляція між рівнем заліза і цинку в еритроцитах (табл. 8.6).

Після проведення аналізу впливу концентрації мікроелементів в сироватці крові на їх включення до складу еритроцитів, можна відзначити, що між рівнями сироваткового та еритроцитарного заліза до початку застосування

препаратів лрЕПО кореляційний зв'язок був досить вираженим. в обох групах. В подальшому він слабшав (табл. 8.5).

Таблиця 8.5 - Кореляція вмісту мікроелементів в сироватці крові у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактичного курсу
Fe:Cu	0,082	0,431
Fe:Zn	-0,27	0,169
Zn:Cu	-0,454	-0,167

Примітка: р – достовірність показника кореляції.

Таблиця 8.6 - Кореляція вмісту мікроелементів в еритроцитах у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином

Показник	До початку профілактики	Після завершення профілактичного курсу
Fe:Cu	0,17	0,068
Fe:Zn	0,197	0,478, $p < 0,05$
Zn:Cu	0,07	-0,119

Примітка. р – достовірність показника кореляції.

Кореляція між рівнем сироваткового та еритроцитарного цинку до початку дослідження був слабо негативним, а наприкінці дослідження ставав позитивним середньої сили. Кореляція між сироватковим та еритроцитарним рівнем міді у II групі спочатку був негативним середньої сили, а потім ставав позитивним середньої сили. Що вірогідно пов'язано із покращення включення цих мікроелементів до складу еритроцитів.

Таблиця 8.7 - Кореляція вмісту мікроелементів в сироватці крові та еритроцитах

Показник	До початку профілактичного курсу лрЕПО	При завершенні курсу
Fe _c : Fe _e	0,627, $p < 0,01$	0,407, $p < 0,01$
Zn _c : Zn _e	-0,33	0,313, $p > 0,01$
Cu _c : Cu _e	-0,358	0,385, $p < 0,01$

Примітка. р – достовірність показника кореляції.

Таким чином, профілактичне застосування лрЕПО суттєво зменшує потребу у трансфузіях еритроцитарної маси у немовлят II-IV ступеня недоношеності. Використання лрЕПО з профілактичною метою, починаючи з 2-3 тижня життя ($17 \pm 1,3$ день), забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених (54,8%). У меншій частині дітей розвивається анемія легкого ступеня (45,2%). Використання Епокрину активує еритропоез і забезпечує мобілізацію депо заліза. Застосування препаратів тривалентного заліза у дозі 5 мг/кг/доба забезпечує адекватне включення заліза до складу гемоглобіну, при цьому підтримуючи його депо на достатньому рівні і не викликаючи побічних ефектів.

Застосування препаратів лрЕПО починаючи з 2-3 тижня життя є ефективним для профілактики РАН зменшує кількість гемотрансфузій до 3,2%, що було у 13 разів менше ніж у групі в якій не використовували Епокрин.

Використання препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та вітамінів А, С, Е є досить ефективним, оскільки воно забезпечує стабілізацію гематологічних показників у недоношених немовлят. Тому актуальним стає питання про доцільність та можливі переваги профілактичного застосування препаратів лрЕПО у порівнянні з його застосуванням для лікування анемії, що вже виникнула.

Зниження гематологічних показників та розвиток гіпоксії призводить до стимуляції ряду компенсаторних реакцій. Так гіпоксія призводить до стимуляції синтезу ендogenous еритропоетину. Його рівень у дітей I групи становить $5,96 \pm 1,16$ мОд/мл і є дещо вищим ніж у дітей без анемії ($4,51 \pm 0,33$ мОд/мл - II група). Однак незавершеність онтогенезу еритропоетин синтезуючої системи не дозволяє адекватно реагувати на гіпоксичні стимули тому достовірного збільшення рівня сироваткового еритропоетину при РАН не спостерігається

Однак при цьому спостерігається мобілізація депо заліза і деяке зниження рівня сироваткового феритину ($408,2 \pm 55,3$ нг/мл) відносно показника у II групі ($534,4 \pm 44,3$ нг/мл). Але це зниження є недостовірним і цей показник

залишається на цілком достатньому рівні в той час як гематологічні показники продовжують знижуватися. З цього видно, що насиченість депо заліза не є тим фактором, що лімітує синтез еритроцитів. При цьому спостерігається сильна негативна кореляція між показниками рівня сироваткового еритропоетину та феритину у дітей I групи (коефіцієнт парної кореляції $-0,61$ ($p < 0,05$)) та середньої сили негативна кореляція у дітей II групи (коефіцієнт парної кореляції $-0,46$) (Табл.8.8). Тобто чим меншим був рівень сироваткового еритропоетину, тим вищою була насиченість депо заліза. Враховуючи вище зазначене слід дійти висновку, що неадекватний синтез еритропоетину спричиняє низьку активність еритропоезу і уповільнення використання заліза запасів.

Таблиця 8.8 - Кореляція між показниками рівня сироваткового феритину та еритропоетину при профілактиці та лікуванні РАН препаратами лрЕПО

	Група профілактики	Група лікування
До початку курсу	$- 0,46$ ($p < 0,05$)	$- 0,61$ ($p < 0,05$)
Після завершення курсу	$- 0,26$	$- 0,23$

Примітка. p - достовірність показника кореляції.

Рівень церулоплазміну був зниженим (77 ± 5 нг/мл) і відповідав показнику у недоношених дітей з анемією ($78,5 \pm 7,8$ нг/мл).

Дослідження вмісту мікроелементів в сироватці крові до початку застосування препаратів еритропоетину у дітей з анемією (I група) показало, що вміст сироваткового заліза був східним до відповідного показника у дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином ($19,5 \pm 1,3$ мкмоль/л і $20,0 \pm 1,9$ мкмоль/л відповідно). У дітей з анемією (I група) спостерігалася тенденція до зниження вмісту міді в сироватці крові відносно відповідного показника у групі, що отримували профілактику РАН Епокрином (II група) ($2 \pm 0,2$ мкмоль/л – у I групі, $2,2 \pm 2,0$ мкмоль/л у II групі). Аналогічна тенденція спостерігалась і

підчас дослідження вмісту цинку у сироватці крові ($25,4 \pm 4,4$ мкмоль/л – у I групі, $26,7 \pm 5,2$ мкмоль/л у II групі).

Визначення вмісту мікроелементів в еритроцитах за умов розвитку анемії виявило тенденцію до зниження вмісту заліза у еритроцитах відносно дітей, що отримували профілактику Епокрином ($9,2 \pm 2,5$ мкг/мг золи – у I групі, $13,4 \pm 2,2$ мкг/мг золи у II групі). Також спостерігалась тенденція до зниження вмісту цинку в еритроцитах ($10,9 \pm 2,8$ мкг/мг золи – у I групі, $8,6 \pm 1,0$ мкг/мг золи у II групі). Тоді як вміст міді в еритроцитах дітей I групи мав тенденцію до збільшення відносно II групи ($0,26 \pm 0,05$ мкг/мг золи – у I групі, $0,19 \pm 0,03$ мкг/мг золи у II групі). Це є проявом дисбалансу мікроелементів у еритроцитах дітей з РАН.

У дітей I групи через 1-2 тижні після початку еритропоетинотерапії спостерігається стабілізація гематологічних показників, які на 26-40 доби життя майже зрівнюються, а після 41 доби мають тенденцію до підвищення.

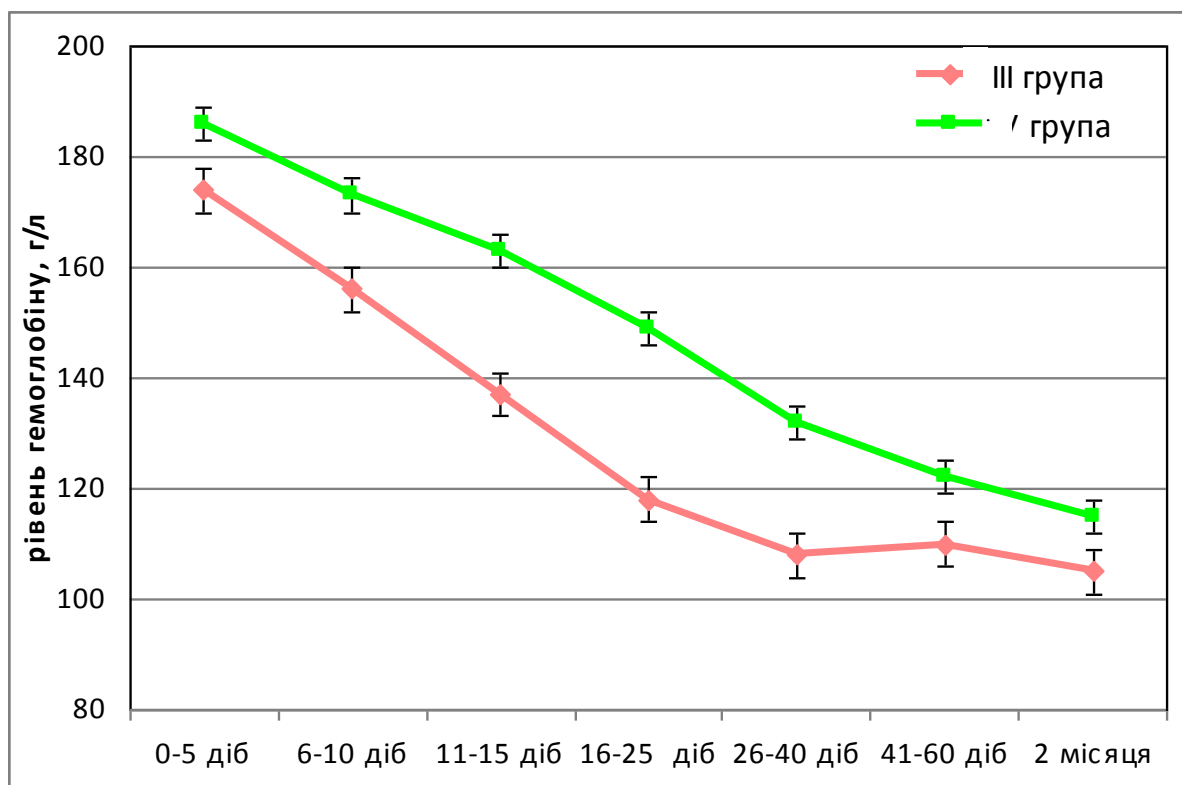


Рисунок 8.1 - Динаміка рівня гемоглобіну при лікуванні та профілактиці РАН препаратами лрЕПО

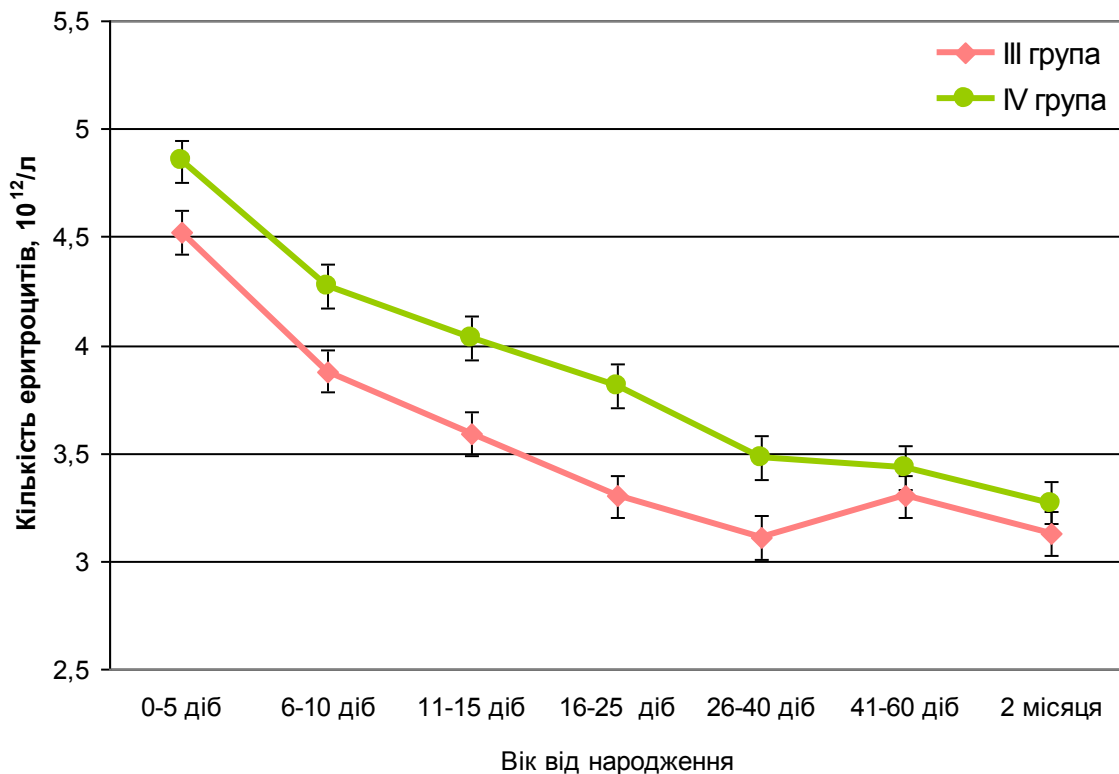


Рисунок 8.2 - Динаміка кількості еритроцитів при лікуванні та профілактиці РАН препаратами лрЕПО

Різниця між середньою кількістю еритроцитів у I та II групах втрачала достовірність, але все одно кількість еритроцитів у I групі залишалась меншою ніж у II групі (Рис.8.2).

Разом з тим протягом усього періоду спостереження середній рівень гемоглобіну в I групі був достовірно нижчим ніж у II групі (Рис.8.1).

Зміни мікроелементів заліза міді та цинку наприкінці спостереження дещо відрізнялися у I та II групах. Так у дітей з анемією (I група) спостерігалось достовірне зниження рівня сироваткового заліза та тенденцію до зниження рівня міді. При цьому у I групі спостерігалися зміни співвідношення між вмістом цинку і міді в еритроцитах та сироватці крові, зміни кореляційний зв'язків між цими мікроелементами, що свідчать про функціональний дефіцит міді у передчасно народжених немовлят з анемією.

У дітей, що отримували профілактику РАН Епокрином та феровітамінним комплексом (II група) таких змін не спостерігалось.

Застосування комплексу препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та вітамінів А, С, Е з профілактичною метою забезпечує більш високі гематологічні показники та більш ефективно у плані запобігання трансфузій еритроцитарної маси, ніж його використання після виникнення анемії.

Отже використання препаратів лрЕПО у дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень є ефективним для запобігання виникнення РАН та зменшення кількості трансфузій еритроцитарної маси. У разі використання препарату лрЕПО – Епокрин вітчизняного виробництва вказана схема профілактики є економічно доцільною. При цьому відбувається активація еритропоезу і відповідно посилюється мобілізація депо заліза. Це потребує призначення препаратів заліза через 2 тижні після початку застосування Епокрину. Препарат тривалентного заліза – Мальтофер у дозі 5 мг/кг на добу забезпечує адекватне включення заліза до складу еритроцитів і достатнє депо заліза протягом усього періоду профілактики.

У разі призначення Епокрину та феровітамінного комплексу з профілактичною метою забезпечується більш високий рівень сироваткового заліза та феритину. Не виникає тенденції до зниження рівня сироваткового церулоплазміну, а також функціонального дефіциту міді, як це спостерігається при лікуванні РАН тими ж препаратами.

Застосування Епокрину з профілактичною метою є більш ефективним і дозволяє у більшості випадків запобігти виникненню анемії або значно полегшує її перебіг. При цьому частота застосування трансфузій еритроцитарної маси є у 5 разів меншою ніж у разі призначення Епокрину після розвитку анемії.

РОЗДІЛ 9 ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ПРЕПАРАТОМ МАЛЬТОФЕР

У 26 вагітних жінок у терміні гестації 28-30 ($28,15 \pm 1,15$) тижнів проведено лікування залізодефіцитної анемії препаратом Мальтофер. Його призначали в дозі з розрахунку 3 мг/кг маси тіла чистого заліза на добу протягом 30 днів.

На початку лікування середній рівень гемоглобіну складав $86,15 \pm 1,40$ г/л, кількість еритроцитів – $2,60 \pm 0,041$ Т/л. Показники середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті становили відповідно $90,96 \pm 0,78$ фл, $33,79 \pm 0,28$ % та $371 \pm 3,65$. Величина гематокриту знаходилась на рівні $0,31 \pm 0,003$, а кількість ретикулоцитів становила $4,64 \pm 0,11\%$. Такі показники червоної крові свідчили про наявність анемії середнього ступеня тяжкості.

Наприкінці першого тижня від початку лікування покращувалося самопочуття хворих.

Через 2 тижні від початку перорального прийому Мальтоферу виявлялась тенденція до підвищення рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів. Вміст гемоглобіну становив $89,77 \pm 1,30$ г/л, кількість еритроцитів – $2,71 \pm 0,072$ Т/л. Показники середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті та середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті залишались на вихідному рівні. Дещо збільшувалась величина показника гематокриту ($P < 0,05$). У цей термін відбувалось більш ніж подвійне підвищення кількості ретикулоцитів, що свідчило про наявність ретикулоцитарного кризу.

Після закінчення 30-денного курсу лікування вміст гемоглобіну підвищувався до $106,31 \pm 1,88$ г/л, кількість еритроцитів зростала до $3,13 \pm 0,026$ Т/л. Розрахункові показники середнього об'єму еритроцитів, середнього вмісту гемоглобіну в одному еритроциті і середньої концентрації гемоглобіну в еритроциті суттєво не змінювалися. Показник величини гематокриту

повертався до вихідного рівня. Зберігалися прояви ретикулоцитарного кризу. За весь період лікування середнє збільшення гемоглобіну у жінок становило $20,15 \pm 1,78$ г/л, що складало 23,48%. Середній щодобовий приріст гемоглобіну досягав 0,67 г/л.

У всіх вагітних жінок у цей термін зникали задишка при фізичних навантаженнях і тахікардія, а також скарги на втомлюваність, зниження пам'яті, м'язову слабкість, головний біль, спотворення смаку, запаморочення, біль у ділянці серця.

Побічної дії Мальтоферу при пероральному способі застосування в жодному випадку не зареєстровано.

Пероральне призначення Мальтоферу сприяло швидкому відновленню вмісту мікроелементів як у сироватці, так і в еритроцитах. Так, на 7-му добу після призначення препарату відновлювався до фізіологічного сироватковий та еритроцитарний вміст заліза і нікелю, а також сироватковий вміст міді і кобальту. Через 14 днів відновлювався вміст цинку у сироватці. Однак слід зауважити, що відновлення сироваткового вмісту кобальту і нікелю було короткочасним – уже на 30-ту добу від початку лікування знову спостерігався їх дефіцит.

Протягом проведення терапії Мальтофером еритроцитарний вміст цинку суттєво не змінювався. Однак вміст еритроцитарного кобальту прогресивно зменшувався і за 30 діб від початку терапії він був більш ніж у три рази меншим від початкового рівня. Еритроцитарний вміст нікелю після достовірного підвищення на 7-му та 14-ту добу, наприкінці лікування досягав початкового рівня (табл. 9.1).

Завдяки терапії Мальтофером відновлювався фізіологічний сироватково-еритроцитарний баланс заліза і міді. Значно покращувався баланс заліза із цинком і дещо покращувався баланс заліза із кобальтом і нікелем (табл.9.1, 9.2).

У сироватці крові відбувалося відновлення фізіологічного співвідношення в парах залізо-мідь і залізо-цинк. За рахунок дефіциту сироваткового кобальту і нікелю зберігався дисбаланс у парах залізо- кобальт і

залізо-нікель.

Таблиця 9.1 - Динаміка вмісту мікроелементів у вагітних із залізодефіцитною анемією у разі лікування Мальтофером

		До лікування	I	II	III
Залізо n=20	Сироватка, мкмоль/л	10,38±0,75	20,0±0,58 p<0,001	17,75±0,95 p<0,001	20,38±0,84 p<0,001
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,3±0,64	15,34±0,87 p<0,001	17,7±0,86 p<0,001	17,16±0,91 p<0,001
	K _{c/e}	1,11	1,43	1,01	1,19
Мідь n=20	Сироватка, мкмоль/л	16,41±0,35	18,57±0,64 p<0,05	17,14±0,26	16,45±1,56
	Еритроцити, мкг/мг золи	0,11±0,007	0,22±0,01 p<0,001	0,15±0,013 p<0,05	0,087±0,007 p<0,05
	K _{c/e}	149	84	114	205
Цинк n=20	Сироватка, мкмоль/л	8,73±0,57	16,8±0,88 p<0,001	22,6±0,86 p<0,001	19,1±1,01 p<0,001
	Еритроцити, мкг/мг золи	0,88±0,07	0,82±0,05	0,8±0,05	0,85±0,05
	K _{c/e}	9,9	20,7	28	22
Кобальт* 10 ⁻³ n=20	Сироватка, мкмоль/л	3,18±0,24	10,16±0,48 p<0,001	7,96±0,52 p<0,001	5,39±0,89 p<0,05
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,93±0,79	4,21±0,68 p<0,001	3,22±0,54 p<0,001	2,78±0,88 p<0,001
	K _{c/e}	0,32	2,4	2,5	1,9
Нікель* 10 ⁻³ n=20	Сироватка, мкмоль/л	3,97±0,18	11,01±0,38 p<0,001	5,79±0,37 p<0,001	3,9±0,22
	Еритроцити, мкг/мг золи	9,72±0,81	12,09±0,63 p<0,05	14,5±0,99 p<0,01	8,78±0,57
	K _{c/e}	0,31	0,91	0,4	0,44

Примітки. p – достовірність різниці відносно показника до початку лікування;

I, II, III – величини показників відповідно через 1, 2 та 4 тижні від початку лікування;

K_{c/e} – показник співвідношення вмісту мікроелементів у сироватці та еритроцитах

В еритроцитах також відновлювався фізіологічний баланс у парах залізо-мідь, значно покращувався баланс у парі залізо-цинк. Зберігався дисбаланс у парах залізо-кобальт і залізо-нікель (таблиця 9.2).

Таблиця 9.2 - Динаміка показників співвідношення вмісту заліза та міді, цинку, кобальту, нікелю у вагітних із залізодефіцитною анемією у разі лікування Мальтофером

Співвідношення мікроелементів		До лікування	Доба від початку лікування		
			7-ма	14-та	30-та
Fe/Cu	сироватка	0,63	1,19	1,01	1,26
	еритроцити	84,5	69	118	197
Fe/Zn	сироватка	1,19	1,19	0,81	1,06
	еритроцити	10,5	19,1	22	20,1
Fe/Co	сироватка	3,2	2,1	2,2	3,7
	еритроцити	0,92	3,6	5,5	6,1
Fe/Ni	сироватка	2,6	2,0	3,0	5,2
	еритроцити	0,94	1,26	1,2	2,0

Слід зауважити, що у новонароджених від матерів, що отримували лікування Мальтофером не було випадків гострої внутрішньочеревної гіпоксії та пологових травматичних ускладнень, внутрішньоутробної гіпотрофії. Вони мали набагато кращі показники за шкалою Апгар, адаптація їх до позаутробного життя проходила значно краще.

Аналіз перебігу вагітності і пологів та частоти патологічних станів у новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії феропрепаратами та тих жінок, що лікувалися Мальтофером встановив високу ефективність цього препарату. Характеристика перебігу вагітності та пологів пацієнток, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії та вагітних, що лікувалися Мальтофером наведена у таблиці 9.3

Таблиця 9.3 - Характеристика перебігу вагітності та пологів у пацієнок, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії (I), та вагітних, що лікувалися Мальтофером (II)

Ускладнення перебігу вагітності та пологів	I	II
Вік вагітних, роки	24,38 ± 0,81	24,48 ± 1,15
Ускладнений акушерський анамнез	(19) 42,22%	(6) 23,08%
Загроза переривання вагітності	(21) 47,0%	(12) 46,15%
Хронічна фетоплацентарна недостатність	(17) 37,8%	(2) 7,7%
Гестоз II половини вагітності	(4) 8,88%	(2) 7,7%
Передчасне відродження навколоплідних вод	(16) 35,55%	(6) 23,08%
Безводний період більше 10 годин	(6) 13,13%	---
Первинна слабкість пологової діяльності	(11) 24,44%	(5) 19,23%
Мануальна ревізія порожнини матки	(7) 15,15%	(4) 15,38%
Кесарев розтин	(10) 22,22%	---
	n=45	n=26

У вагітних жінок, що лікувалися Мальтофером порівняно з групою вагітних, що не отримували лікування з меншою частотою виявлялися несприятливий перебіг вагітності та пологів. Так, лікування Мальтофером забезпечувало значне зменшення частоти хронічної фетоплацентарної недостатності (7.7% проти 37.8%) передчасного відходження навколоплідних вод (23,08% проти 35,55%), первинної слабкості пологової діяльності (19,23% проти 24,44%). Окрім того, у жінок, що лікувалися Мальтофером не було жодного випадку діагностики безводного періоду більше 10 годин, а також випадків ведення пологів кесаревим розтином. Тоді як у вагітних жінок, що не отримували лікування безводний період більше 10 годин зустрічався у 13,13% випадків, а частота ведення пологів кесаревим розтином становила 22,22%.

Серед новонароджених від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії оцінку 6-7 балів за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилині отримали 22,22% (10) дітей, 7-8 балів відповідно – 22,22% (10) новонароджених та 55,56% (25) дітей отримали оцінку 8-9 балів. Ці показники були гіршими ніж у новонароджених від матерів, що лікувалися Мальтофером. У останніх оцінку 7-8 балів на 1-й та 5-й хвилині отримали 7,69% (2) дітей, а решта – 92,31% (24) відповідно 8-9 балів.

Обвиття пуповини навколо шиї та тулуба виявляли у 13,33% (6) новонароджених від матерів, що не отримували лікування анемії та не спостерігали у дітей від матерів, що лікувалися Мальтофером. Лікування Мальтофером сприяло зменшенню частоти внутрішньоутробної гіпотрофії. Так, внутрішньочеревна гіпотрофія I-II ступеня діагностована у 15,55% (7) дітей від матерів з анемією, що не отримували лікування та не зустрічалася жодного разу у дітей матерів, що лікувалися Мальтофером.

Грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у 80% (36) дітей, від матерів, що не лікувалися та у всіх дітей, матері яких отримували Мальтофер. У задовільному стані на 5-6 добу життя з пологового будинку виписано відповідно 55,55% (25) та 84,61% (22) новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування та тих, що лікувалися Мальтофером.

Отже, застосування препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу тривалентного заліза – Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та балансу мікроелементів, сприятливий перебіг вагітності і пологів, зменшення частоти патологічних станів у новонароджених дітей, а також характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Надзвичайно важливим є те, що навіть фізіологічний перебіг вагітності супроводжується певним дисбалансом мікроелементів, що сприяє розвитку залізодефіцитної анемії. Так, при сталому вмісті заліза та міді в сироватці крові кількість заліза в еритроцитах протягом вагітності зменшується майже на 60%, однак вміст міді, навпаки, зростає майже вдвічі. Співвідношення вмісту заліза в сироватці відносно еритроцитів збільшується з 1,17 на початку вагітності до 2,0 наприкінці її.

В останньому триместрі вагітності виснаження депо заліза супроводжується розвитком дефіциту заліза в еритроцитах. Про це свідчить сильна та позитивна кореляція ($r_{xy}=0,803$; $p<0,01$) між вмістом феритину в сироватці та заліза в еритроцитах.

Крім того, перебіг вагітності супроводжується поступовим зменшенням кореляції між вмістом заліза в сироватці та еритроцитах з $r_{xy}=0,848$ ($p<0,01$) до $r_{xy}=0,418$ ($p<0,01$) у першому та третьому семестрах відповідно. Це свідчить про поступове погіршення засвоєння заліза еритроцитами із плазми крові.

Протягом вагітності сироватковий вміст цинку зменшується майже у 2,5 разу, а еритроцитарний, навпаки, збільшується майже на 50%. Відповідно показник співвідношення сироватково - еритроцитарного вмісту цинку зменшується протягом гестаційного процесу з 35 до 8,5. Сироватковий коефіцієнт залізо-цинк збільшується майже втричі, а еритроцитарний – навпаки, зменшується.

Отже, протягом вагітності виникає та в подальшому прогресує сироватково - еритроцитарний дисбаланс вмісту цинку, а також дисбаланс у парі мікроелементів залізо-цинк як у сироватці, так і в еритроцитах.

Рівень кобальту в сироватці крові до кінця третього триместру знижується майже вдвічі, а еритроцитарний - підвищується майже на 40%, що свідчить про наявність дисбалансу. Сироватковий коефіцієнт залізо-кобальт удвічі збільшується, а еритроцитарний – навпаки, більш ніж удвічі зменшується

у третьому триместрі вагітності порівняно з першим. Очевидно це є проявом порушення фізіологічної рівноваги їх вмісту.

Близькою до попередньої є динаміка сироваткової концентрації нікелю. Еритроцитарний вміст його також зменшується вдвічі до кінця перебігу вагітності. Сироватковий та еритроцитарний показники співвідношення залізо-нікель протягом строку гестації дещо збільшуються. Це свідчить про поміркований дисбаланс заліза та нікелю наприкінці вагітності.

Отже, протягом вагітності у жінок з фізіологічним її перебігом виникає дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз), що створює відповідні передумови для розвитку залізодефіцитної анемії.

Встановлено, що під час вагітності відбуваються зміни мікроелементного статусу крові. В еритроцитах зменшується вміст есенціальних мікроелементів – хрому, марганцю, кобальту, міді, селену, йоду. Ці зміни тісно корелюють з відповідними показниками сироватки крові.

Таким чином, при вагітності виникає сироватковий, сироватково - еритроцитарний та внутрішньоеритроцитарний дисбаланс заліза та інших мікроелементів (мікроелементоз вагітних), вміст заліза в депо на нижній межі фізіологічного рівня,

Отже, з метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок, у зв'язку з розвитком у ранні терміни гестаційного процесу дефіциту заліза та мікроелементозу, доцільним є ретельне обстеження показників червоної крові, стану депо заліза і вмісту мікроелементів та корекція дефіциту заліза, дисбалансу мікроелементів (мікроелементозу) чи лікування наявної залізодефіцитної анемії.

Перебіг залізодефіцитної анемії у вагітних жінок характеризується напруженістю еритропоетинсинтезувальної функції у I-у та особливо у II-у триместрі. Вміст еритропоетину у сироватці крові у вагітних із залізодефіцитною анемією був у 3 - 4 рази більшим, ніж у здорових невагітних жінок, та майже у 1,3 – 1,7 разу більшим, ніж у вагітних з фізіологічним її перебігом.

У третьому триместрі, навпаки, спостерігається пригнічення еритропоетисинтезувальної функції – вміст еритропоетину у сироватці крові майже вдвічі менший, ніж у вагітних без залізодефіцитної анемії. Так, при фізіологічному перебігу вагітності середній вміст його у сироватці крові досягає $85,6 \pm 4,38$ мОд/мл, тоді як у вагітних із залізодефіцитною анемією – лише $45,08 \pm 5,17$ мОд/мл ($p < 0,001$). Кореляція сироваткової концентрації еритропоетину та вмісту гемоглобіну у I та III триместрах є слабкою та від'ємною ($r_{xy} = -0,313$, $r_{xy} = -0,301$; $p < 0,01$)

Отримані дані значною мірою збігаються з результатами інших досліджень [50] згідно з якими у III триместрі найбільш висока концентрація еритропоетину властива для вагітних без клінічних та лабораторних проявів анемії ($130,5 \pm 20,8$ мОд/мл). Разом з тим при залізодефіцитній анемії II-III ступеня у вагітних сироваткова концентрація еритропоетину дорівнює $60,3 \pm 16,5$ мОд/мл [50].

Забезпеченість депо заліза у жінок з анемією протягом усієї вагітності низька і становить $37,67 \pm 2,49$ нг/мл, $29,21 \pm 4,57$ нг/мл та $32,37 \pm 2,0$ нг/мл відповідно у I, II та III триместрах. Протягом усієї вагітності достовірної різниці вмісту феритину у сироватці крові у жінок з фізіологічним її перебігом та у жінок з анемією не знайдено. Можливо, це дозволяє стверджувати, що низький рівень заліза у депо вагітних жінок є лише одним з багатьох чинників виникнення анемії.

Дослідження сироватково - еритроцитарного вмісту мікроелементів у I триместрі вагітності свідчить, що при анемії має місце значне зниження вмісту сироваткового заліза та цинку, а також тенденція до зменшення міді, кобальту і нікелю. Також зменшується еритроцитарний вміст заліза, кобальту та нікелю, а рівень міді, навпаки, підвищується. Завдяки вищезазначеним змінам виникає сироватково - еритроцитарний дисбаланс міді, цинку та кобальту і внутрішньоеритроцитарний дисбаланс заліза та інших мікроелементів. Це свідчить, що мікроелементоз виникає вже у першому триместрі і є невід'ємною складовою патогенезу залізодефіцитної анемії вагітних.

У другому триместрі у вагітних із залізодефіцитною анемією прогресували порушення сироватково - еритроцитарного співвідношення вмісту заліза, нікелю та особливо цинку і кобальту. Це відбувалося через підвищення сироваткового вмісту міді та зменшення цинку. Вміст цинку ставав у 3 рази, а кобальту у 2 рази нижчим, ніж у здорових вагітних жінок у I триместрі. Відбувалося подальше зменшення вмісту заліза, нікелю та особливо кобальту в еритроцитах. Вміст його ставав у 6-7 разів нижчим, ніж у жінок без залізодефіцитної анемії у I та II триместрах вагітності. Зберігалось явище сироватково - еритроцитарного дисбалансу заліза і нікелю, особливо прогресував дисбаланс цинку і кобальту.

У III триместрі у вагітних із залізодефіцитною анемією сироватковий та еритроцитарний вміст заліза та міді практично не змінюється. Як у сироватці, так і в еритроцитах зберігається тенденція до зменшення цинку і нікелю та збільшення еритроцитарного кобальту. Зберігається сироватково-еритроцитарний дисбаланс заліза, цинку, кобальту та нікелю. Прогресує внутрішньоеритроцитарний дисбаланс у парах мікроелементів залізо-мідь, залізо-цинк, залізо-кобальт, залізо-нікель.

Вище зазначалось, що дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) виникає у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, особливо наприкінці її. Щодо жінок з анемією вагітних, то слід наголосити, що дисбаланс мікроелементів у них більш значний. Величини співвідношення вмісту сироваткового заліза та міді, цинку, кобальту, нікелю були значно меншими. Показники внутрішньоеритроцитарного співвідношення в парах мікроелементів залізо-мідь та залізо-цинк у жінок із залізодефіцитною анемією також були значно меншими. Це дозволяє стверджувати, що провідним при анемічному мікроелементозі у вагітних жінок є сироватковий і особливо еритроцитарний дефіцит заліза.

Отже, провідними факторами патогенезу залізодефіцитної анемії у вагітних жінок є низький рівень забезпеченості депо заліза, сироватковий і

особливо еритроцитарний дефіцит заліза, дисбаланс заліза та міді, цинку, кобальту, нікелю.

Лікування залізодефіцитної анемії вагітних потребує використання для терапії нових сучасних препаратів заліза та перегляду тактики і розроблення нових методів.

Нами досліджена ефективність лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок різного терміну гестації та ступеня тяжкості анемії шляхом використання препарату Мальтофер виробництва фірми “Vifor International Inc.” (Швейцарія).

Лікування Мальтофером сприяло покращанню фізіологічного балансу заліза та інших мікроелементів (міді, цинку, кобальту та нікелю) в організмі вагітних жінок. Як відомо, дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) є вузловим компонентом патогенезу залізодефіцитної анемії у вагітних та одним із головних чинників резистентності таких хворих до монотерапії препаратами заліза.

Пероральне призначення Мальтоферу сприяло певній корекції вмісту мікроелементів у сироватці та в еритроцитах. Так, на 7-му добу відновлювалися до фізіологічного сироватковий та еритроцитарний вміст заліза і нікелю, а також сироватковий вміст міді і кобальту. Через 14 днів відновлювався вміст цинку у сироватці. Однак відновлення сироваткового вмісту кобальту і нікелю було короткочасним – уже на 30-ту добу від початку лікування знову спостерігався їх дефіцит.

Відомо, що рівень насиченості організму залізом є суттєвим чинником, що регулює інтенсивність всмоктування кобальту і цинку у травному тракті [33]. І навпаки, під впливом кобальту підвищується всмоктування заліза в кишечнику. Він виконує роль каталізатора, що сприяє переходу депонованого заліза до складу гемоглобіну нових еритроцитів [33].

Протягом терапії Мальтофером еритроцитарний вміст цинку суттєво не змінювався. Однак вміст еритроцитарного кобальту прогресивно зменшувався і за 30 діб від початку терапії він був більш ніж у три рази меншим від

вихідного. Еритроцитарний вміст нікелю після достовірного підвищення на 7-му та 14-ту добу, наприкінці лікування зменшувався до вихідного рівня.

Завдяки терапії Мальтофером сироватково - еритроцитарний баланс заліза і міді відновлювався, заліза із цинком значно покращувався і дещо покращувався баланс заліза із кобальтом і нікелем.

У сироватці крові відновлювалось фізіологічне співвідношення в парах залізо-мідь і залізо-цинк. За рахунок дефіциту сироваткового кобальту і нікелю зберігався дисбаланс у парах залізо - кобальт і залізо-нікель.

В еритроцитах відновлювався баланс у парах залізо-мідь, а у парі залізо-цинк значно покращувався. Зберігався дисбаланс у парах залізо-кобальт і залізо - нікель.

Аналіз перебігу вагітності і пологів та частоти патологічних станів у новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії та тих жінок, що лікувалися Мальтофером встановив високу його ефективність. У вагітних жінок, що лікувалися Мальтофером з меншою частотою виявлялися несприятливий перебіг вагітності та пологів. Лікування Мальтофером забезпечувало значне зменшення частоти хронічної фетоплацентарної недостатності (7.7% проти 37.8%) передчасного відходження навколоплідних вод (23,08% проти 35,55%), первинної слабкості пологової діяльності (19,23% проти 24,44%). У жінок, що лікувалися Мальтофером не було жодного випадку тривалого безводного періоду, а також випадків ведення пологів кесаревим розтином. Тоді як у вагітних жінок, що не отримували лікування безводний період більше 10 годин зустрічався у 13,13% випадків, а частота ведення пологів кесаревим розтином становила 22,22%.

Серед новонароджених від матерів, що не отримували лікування залізодефіцитної анемії частка новонароджених з високими показниками за шкалою Апгар (8-9 балів) становила 55,56% (25 дітей), а серед новонароджених від матерів, що лікувалися Мальтофером. – 92,31% (24 новонароджені).

Лікування Мальтофером сприяло зменшенню частоти внутрішньоутробної гіпотрофії I-II ступеня. Вона діагностована у 15,55% (7)

дітей від матерів з анемією, що не отримували лікування та не зустрічалася жодного разу у дітей матерів, що лікувалися Мальтофером.

Рання постнатальна адаптація у дітей від матерів, що лікувалися Мальтофером була кращою. Так, грудне вигодовування розпочато у першу добу життя у 80% (36) дітей, від матерів, що не лікувалися та у всіх дітей, матері яких отримували Мальтофер. У задовільному стані на 5-6 добу життя з пологового будинку виписано відповідно 55,55% (25) та 84,61% (22) новонароджених дітей від матерів, що не отримували лікування та тих, що лікувалися Мальтофером.

Ранньому виникненню анемії та її значній поширеності сприяє те, що для значної кількості жінок ще до настання вагітності властиві латентний дефіцит заліза чи залізодефіцитна анемія. У ранньому терміні гестації у 76,47% вагітних жінок має місце явний дефіцит заліза.

Запаси депо заліза вже з початку вагітності є досить низькими. Сироваткова концентрація феритину наближається до нижньої межі фізіологічного рівня ($34,0 \pm 2,39$ нг/мл) вже у I триместрі вагітності.

Важливим є і те, що навіть фізіологічний перебіг вагітності супроводжується певним дисбалансом мікроелементів.

Кількість заліза в еритроцитах протягом вагітності зменшується майже на 40%, вміст міді навпаки зростає майже вдвічі. Співвідношення вмісту заліза в сироватці відносно еритроцитів збільшується з 1,17 на початку вагітності до 2,0 наприкінці її. Поступово погіршується засвоєння заліза еритроцитами із плазми крові. Про це свідчить зменшення кореляції вмісту заліза в сироватці та еритроцитах.

Прогресує сироватково - еритроцитарний дисбаланс вмісту цинку, а також дисбаланс у парі залізо-цинк як у сироватці, так і в еритроцитах.

Рівень кобальту у сироватці крові до кінця третього триместру знижується майже удвічі, а еритроцитарний - підвищується майже на 40%. Сироватковий коефіцієнт залізо-кобальт вдвічі збільшується, а еритроцитарний –більш ніж удвічі зменшується.

Близькою до попередньої є динаміка сироваткової концентрації нікелю. Еритроцитарний вміст його зменшується вдвічі до кінця перебігу вагітності. Про поміркований дисбаланс заліза та нікелю наприкінці вагітності свідчить збільшення сироваткового та еритроцитарного показників співвідношення залізо-нікель.

Отже, дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) закономірно виникає протягом вагітності. Це створює відповідні передумови для розвитку залізодефіцитної анемії.

Мікроелементоз є невід'ємною складовою патогенезу залізодефіцитної анемії. Уже у I триместрі він є більш вираженим, ніж у здорових вагітних. Знижується вміст сироваткового заліза та цинку, спостерігається тенденція до зменшення міді, кобальту і нікелю. Зменшується еритроцитарний вміст заліза, кобальту та нікелю, а рівень міді, навпаки, підвищується. Завдяки цьому виникає та посилюється сироватково - еритроцитарний і внутрішньоеритроцитарний дисбаланс заліза та інших мікроелементів.

У другому триместрі прогресують порушення сироватково-еритроцитарного вмісту заліза, нікелю та особливо цинку і кобальту. Відбувається подальше зменшення вмісту заліза, нікелю та особливо кобальту в еритроцитах. Зберігається сироватково - еритроцитарний дисбаланс заліза і нікелю, прогресує дисбаланс цинку і кобальту.

У III триместрі у вагітних із залізодефіцитною анемією зберігається сироватково - еритроцитарний дисбаланс заліза, цинку, кобальту та нікелю. Прогресує внутрішньоеритроцитарний дисбаланс у парах мікроелементів залізо-мідь, залізо-цинк, залізо-кобальт, залізо - нікель.

На нашу думку, дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз) є важливим компонентом патогенезу залізодефіцитної анемії у вагітних та одним із головних чинників резистентності таких хворих до монотерапії препаратами заліза.

Отже, відповідно до сучасної класифікації залізодефіцитної анемії [26] анемію у вагітних слід віднести до змішаної форми, при якій має місце поєднання залізодефіцитної анемії з дефіцитом та дисбалансом мікроелементів.

Найбільш значущим та провідним при анемічному мікроелементозі у вагітних жінок є все ж сироватковий і особливо еритроцитарний дефіцит заліза.

Про це свідчить те, що найбільш ранніми та вираженими при анемії вагітних були зміни саме вмісту заліза в еритроцитах та сироватці крові, а також можливість корекції мікроелементозу при монотерапії препаратом заліза Мальтофером.

Таким чином, наші дослідження та отримані результати свідчать про те, що з метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок, у зв'язку з розвитком у ранні терміни гестаційного процесу дефіциту заліза та мікроелементозу, доцільним є ретельне обстеження показників червоної крові, стану депо заліза і вмісту мікроелементів та корекція дефіциту заліза, дисбалансу мікроелементів (мікроелементозу) чи лікування наявної залізодефіцитної анемії.

З метою оптимізації тактики ведення вагітності у жінок із залізодефіцитною анемією раціональним є застосування препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза - Мальтоферу.

Вважається, що більшість анемії мають характер полідефіцитних і виникають на тлі недостатньої забезпеченості організму вітамінами та мікроелементами [11, 194]. Метаболізм заліза найбільш тісно пов'язаний з обміном цинку та міді. Між цинком, міддю та залізом у здорових дітей спостерігається взаємний синергізм, при якому достатній рівень одного з елементів забезпечує нормальний рівень іншого. В той же час при розвитку анемії в сироватці крові в парах залізо – мідь, цинк – мідь відзначається антагонізм, а в еритроцитах втрачається синергічний вплив міді на інші мікроелементи.

Нами вивчено вплив терапії препаратом лрЕПО на забезпеченість еритроцитів та сироватки крові мікроелементами, які за даними літератури найбільш тісно пов'язані з еритропоезом.

У дітей, що отримували профілактику РАН Еритропоетином (II групи) до початку та після проведення еритропоетинопрофілактики вміст заліза в еритроцитах переважає концентрацію цинку, а концентрація міді є найменшою. Сироватковий рівень цинку та заліза є практично однаковими при цьому до початку профілактики рівень заліза має тенденцію до зниження відносно рівня цинку, в той час як після завершення еритропоетинопрофілактики навпаки, спостерігається тенденція до зростання рівня заліза відносно рівня цинку.

Вміст заліза, цинку та міді в еритроцитах після еритропоетинопрофілактики залишився незмінним. Однак у сироватці вміст заліза після завершення курсу профілактики РАН достовірно знизився, в той час як рівень міді та цинку суттєво не змінився. Таким чином доза препаратів тривалентного заліза, яка використовувалась нами у схемі профілактики РАН була достатньою для забезпечення адекватного еритропоезу за даних умов, та запобігала виснаженню еритроцитарного пулу заліза у дітей, що отримували профілактику.

При цьому співвідношення Fe/Cu , Zn/Cu в сироватці крові мають тенденцію до зростання, що свідчить про властиву для передчасно народжених дітей гіпокупремію.

В еритроцитах також спостерігалася тенденція до збільшення співвідношень Fe/Cu та Zn/Cu . Що знову ж таки може пояснюватись схильністю до функціонального дефіциту міді в еритроцитах у передчасно народжених немовлят.

Використання еритропоетинопрофілактики призводило до відновлення кореляції рівнів заліза і цинку в еритроцитах.

Надзвичайно важливо зазначити, що своєчасне профілактичне застосування лрЕПО знижує потребу у трансфузіях еритроцитарної маси у немовлят II-IV ступеня недоношеності майже у 13 разів.

Отже використання лрЕПО з профілактичною метою, починаючи з 2-3 тижня життя, забезпечує профілактику розвитку РАН у переважної частини недоношених новонароджених. У меншій частині дітей розвивається анемія легкого ступеня. Використання препаратів лрЕПО активує еритропоез і забезпечує мобілізацію депо заліза. Застосування препаратів тривалентного заліза у дозі 5 мг/кг/доба забезпечує адекватне включення заліза до складу гемоглобіну, при цьому підтримуючи його депо на достатньому рівні і не викликаючи побічних ефектів.

Також нами розглянута ефективність застосування препаратів лрЕПО з метою лікування РАН. Лікування починали при виникненні анемії в середньому на 26 ± 3 добу (з 9 по 46 добу життя)

Для лікування РАН використовували комбінацію препаратів лрЕПО – Епокрин фірми «Біофарма» та препарату тривалентного заліза – Мальтофер фірми “Vifor”. Препарат лрЕПО вводили підшкірно в дозі 150 ОД/кг двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів. Мальтофер призначали в дозі 5 мг/кг на добу перорально (у вигляді крапель) або внутрішньом'язово (при протипоказаннях до перорального застосування) починаючи з 2-го тижня від початку еритропоезотерапії. До складу лікувального комплексу включали вітамін А перорально в дозі 500 Од/добу, вітамін С - 10 мг/кг/добу, вітамін Е - 2 мг/кг/добу протягом 1-го місяця.

При визначенні вмісту мікроелементів в сироватці крові до початку лікування виявлено тенденцію до зниження вмісту сироваткового заліза, міді та цинку відносно II групи. Рівень вмісту заліза та цинку у еритроцитах також мали тенденцію до зниження відносно II групи, одночасно вміст міді в еритроцитах мав тенденцію до збільшення, що можна вважати проявом дисбалансу мікроелементів у еритроцитах дітей з РАН.

Після проведення курсу лікування вміст міді та заліза в сироватці крові мав тенденцію до зменшення, а вміст цинку навпаки мав тенденцію до збільшення і дещо наближувався до відповідного показника у IV групі.

При цьому достовірно збільшується співвідношення між вмістом цинку та міді в сироватці крові, тоді як співвідношення між рівнем заліза та міді, а також заліза та цинку практично не змінюється. Враховуючі зміну цих співвідношень, а також зменшення рівня заліза в сироватці можна казати про наявність відносного дефіциту міді, хоча абсолютна її кількість достовірно не змінилася.

При аналізі взаємовідносин між цими трьома мікроелементами в еритроцитах на початку лікувального курсу спостерігається тенденція до зниження коефіцієнта Fe/Zn та Zn/Cu відносно II групи. Після проведення курсу лікування спостерігається відновлення співвідношення між залізом та цинком. В той же час співвідношення між цинком та міддю не змінюється, а коефіцієнт Fe/Cu – зменшується.

При вивченні кореляційних взаємозв'язків між цим мікроелементами спостерігаємо практичну відсутність кореляційних зв'язків між цими мікроелементами у сироватці крові до початку лікування.

Після проведення лікувального курсу з'являється сильний достовірний взаємозв'язок між залізом та міддю, а також цинком та міддю в сироватці крові, що може характеризувати мідь, як лімітуючий фактор для використання заліза та цинку. Також наприкінці лікування виникає достовірний середньої сили кореляційний зв'язок між вмістом заліза та міді в еритроцитах.

Отже, обмін заліза в організмі тісно пов'язаний з такими елементами як мідь та цинк. При розвитку РАН, що відбувається в умовах абсолютної гіпокупремії характерної для передчасно народжених немовлят, спостерігається синергічний вплив міді на вміст заліза та цинку в еритроцитах та сироватці крові, що можливо пояснюється виникненням також і функціонального дефіциту міді в наслідок її активного використання при стимуляції еритропоезу.

Особливо важливим є факт зменшення застосування трансфузій еритроцитарної маси під час проведення курсу лікування препаратами лрЕПО. Цей показник був майже у 2 рази меншим ніж у групі порівняння.

Таким чином лікування РАН препаратами людського рекомбінантного еритропоєтину та тривалентного заліза призводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у трансфузіях еритроцитарної маси. Гарантує достатнє забезпечення організму залізом, запобігаючи при цьому його перевантаженню.

Профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів, на відміну від застосування вказаного комплексу після розвитку анемії, забезпечує більш високі гематологічні показники, стабільно високий кореляційний зв'язок між гематологічними показниками протягом всього періоду спостереження, запобігає виникненню дисбалансу заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові. До того ж частота переливань еритроцитарної маси у групі профілактики була у 5 разів меншою ніж у групі лікування. Тобто профілактичне застосування препаратів лрЕПО, тривалентного заліза та комплексу вітамінів є більш доцільним та гарантує кращі результати, ніж його застосування після виникнення анемії.

Аналіз вмісту МЕ у сироватці крові матері та в сироватці пуповинної крові здорових новонароджених показав, що відмінностей вмісту заліза, кобальту, нікелю та хрому немає. Вміст цинку та міді в сироватці крові здорових новонароджених був відповідно у 2 та 4 рази меншим, ніж в сироватці крові матері.

Відносно токсичних МЕ алюмінію та свинцю слід зазначити, що вміст алюмінію в сироватці крові матері був в 2 рази більшим, ніж у пуповинній крові, а вміст свинцю достовірно не відрізнявся.

Слід прийти до висновку, що у вагітних жінок у сироватці крові визначалися високі концентрації есенціального мікроелементу цинку та токсичних мікроелементів – свинцю та алюмінію. Сироватка крові плода була, навпаки, збіднена цинком та міддю.

Для еритроцитів плода властиве більш низьке мікроелементне забезпечення. Можливо, це пов'язано з особливостями функціонування еритроцитів плода та новонародженого, що потребує подальшого вивчення.

На нашу думку, підвищений вміст цинку в сироватці крові матері відносно інших мікроелементів пояснюється, з одного боку екологічним впливом, а з іншого – захисною функцією плаценти. Висока концентрація цього мікроелемента в еритроцитах плода пов'язана з його необхідністю для росту та розвитку.

Нами досліджено, що плацента роль депо найкраще виконує по відношенню до цинку. Показники депонування були досить високими також для нікелю, свинцю та заліза. Функція депонування плаценти була відсутньою по відношенню до міді, хрому та алюмінію.

Плацента виконує важливу роль в забезпеченні мікроелементного балансу плода. Їй властиві бар'єрна та функція депо. Бар'єрна функція реалізується відносно цинку, міді та алюмінію, а відносно свинцю та заліза вона відсутня. Найбільш високі показники депонування властиві для цинку, нікелю, свинцю та заліза.

Для плода характерна висока потреба у мікроелементах та інтенсивне їх використання. Баланс мікроелементів у плода має значні відмінності відносно матері, що обумовлює особливості співвідношення мікроелементів в його біосередовищах.

Для організму здорової вагітної жінки характерний певний ступінь насиченості тканин і органів МЕ. Цинк, мідь, залізо та кобальт належать до найважливіших біометалів, які є обов'язковими компонентами клітин організму.

Вміст заліза в сироватці крові матерів, що народили дітей з проявами ЗВУР, був дещо меншим ніж у вагітних, що народили здорових новонароджених. В пуповинній крові новонароджених зі ЗВУР його концентрація ($p < 0,001$) була на 20% меншою, ніж у здорових новонароджених. Це пояснюється тим, що всі матері цієї групи мали залізодефіцтну анемію.

При визначенні вмісту в сироватці крові свинцю та хрому виявлене достовірне збільшення цих МЕ, як у матерів, так і новонароджених зі ЗВУР.

Індекси трансплацентарної міграції, свідчать про те, що плацента не виконує своєї захисної функції вдносно токсичних МЕ.

Слід прийти до висновку, що в сироватці крові жінок та їх новонароджених зі ЗВУР, знижувався вміст заліза, цинку та кобальту, тоді, як токсичних – свинцю та хрому, збільшувався майже на 25%.

При порівнянні вмісту мікроелементів в еритроцитах крові матерів, що народили дітей з проявами ЗВУР, виявлено, що у них забезпеченість залізом та цинком, була на 20% меншою, ніж у здорових жінок. Насиченість еритроцитів міддю та кобальтом була достовірно більшою, ніж в групі порівняння.

Вміст МЕ в еритроцитах новонароджених зі ЗВУР значно відрізнявся від здорових новонароджених. Середній рівень цинку та заліза знижувався, свинцю та хрому збільшувався, тоді, як вміст міді та кобальту були майже однакові.

Низький рівень заліза, цинку, міді та кобальту в сироватці та еритроцитах новонароджених зі ЗВУР, свідчить про зрив компенсаторних реакцій, які спрямовані на обмеження метаболічних порушень. Дефіцитні стани можуть розвиватись в організмі вагітної жінки з акушерською й екстрагенітальною патологіями. Головну роль серед них відіграють причини ендогенного походження, оскільки за умов фізіологічного перебігу гестації потреба організму матері й плода в МЕ різко зростає. Тому закономірно виникає потреба у вивченні ролі плаценти в забезпеченні мікроелементного балансу системи мати-плід.

Кількісне визначення вмісту заліза та цинку в плаценті показало, що при ЗВУР концентрація заліза в середньому знижувалась на 20%, а цинку майже утричі, ніж при фізіологічному перебізі гестації.

При порівнянні мікроелементного складу виявлено, що рівень токсичних МЕ в крові та плаценті жінок зі ЗВУР був вищим від показників у жінок, що народили здорових новонароджених. Їх аналіз свідчить, що значна кількість свинцю та хрому із організму матері, проникає до плода. Підтвердженням цьому є величини індекса проникнення, який був на 25% вищим, ніж у здоровій

групі. Інтенсивне депонування цих МЕ в плаценті на фоні ЗВУР, можливо, негативно вплинуло на дихальну, трофічну і захисну функції плаценти. Це сприяє зростанню частоти хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, та народженню недоношених новонароджених з ознаками ЗВУР.

У плацентах жінок, що народили дітей зі ЗВУР показники співвідношення вказують на значний дефіцит цинку.

З вищенаведеного видно, що дефіцит МЕ, перш за все есенціальних (Zn, Co), в материнському організмі супроводжується недостатністю їх в організмі плода. Поряд з іншими факторами (анемія вагітних, гестози, фетоплацентарна недостатність) приводить до формування умов для розвитку таких перинатальних ускладнень, як гіпотрофія та ЗВУР. Окрім того, підвищений вміст токсичного МЕ Рb в сироватці та еритроцитах матерів і їх новонароджених зі ЗВУР, відіграє значну роль у порушенні розвитку плода.

Отримані результати підтвержують дані, про те, що під впливом токсичних МЕ та дисбалансу мікроелементів у плаценті порушується газообмін, метаболізм поживних речовин, продукція гормонів. Надалі розвиваються морфологічні зміни та розлад матково-плацентарного кровотоку з формуванням у вагітних хронічної фетоплацентарної недостатності. За таких умов токсичні метали проникають у плід, і обумовлюють його аномалії та ЗВУР.

Вміст мікроелементів у дітей шкільного віку в значній мірі залежить від їх стану здоров'я. Досліджена залежність обміну заліза від обміну міді, цинку, кобальту, марганцю. Встановлено, що при порушеннях метаболізму міді, цинку, марганцю у організмі дітей пре- та пубертатного віку може виникати дефіцит заліза. Хоча мідь і не входить до складу гемоглобіну, але вона приймає участь у синтезі гемоглобіну. Вона потрібна для перетворення неорганічного заліза в органічно зв'язану форму, що має суттєве значення у процесі біосинтезу гемоглобіну. Ряд авторів відмічають, що дефіцит міді призводить до перевантаження організму залізом, а ЗДС та анемія ведуть до перевантаження печінки міддю.

Оптимальне співвідношення між залізом, міддю та марганцем є важливим чинником для забезпечення залізом дитячого організму.

Обстеження показників червоної крові у дітей віком 9-10 років показало, що у 12,1% наявна залізодефіцитна анемія, яка супроводжувалася клінічними проявами (блідість шкіри та слизових оболонок, зниження апетиту, підвищення фізичної та розумової втомлюваності, зниження працездатності).

У дітей без клінічних та лабораторних проявів залізодефіцитної анемії були досліджені показники СЗ, ЗЗЗС та СФ. Латентний дефіцит заліза мали 44,44% дітей, рівень сироваткового заліза у яких складав менше 14 мкмоль/л.

Серед дітей віком 12-14 років у 15,8% наявна залізодефіцитна анемія, яка супроводжувалася клінічними проявами (блідість шкіри та слизових оболонок, зниження апетиту, підвищення фізичної та розумової втомлюваності, зниження працездатності).

Латентний дефіцит заліза був виявлений у 52,5 % дітей цього віку, рівень сироваткового заліза у яких складав менше 14 мкмоль/л.

При аналізі відповідей анкетування батьків встановлено, що 46,6% дітей сильно втомлювались після занять, 44,1% - часто хворіли респіраторними інфекціями. У кожної третьої дитини був частий головний біль, скарги на біль в животі відмічалися у 45,5% школярів, третина дітей жалілася батькам на біль в області серця. Кожна четверта дитина плаксива і дратівлива. Нами звернена увага на те, що третина батьків (33,1%) самі страждають хронічними захворюваннями органів травлення.

Нами встановлено, що вміст мікроелементів у дітей з ЛДЗ мав відмінності, у порівнянні з дітьми без ЛДЗ. Так, при наявності залізодефіцитних станів, рівень міді був на 26,87%, марганцю на 22,02% менший, ніж у дітей без ЗДС. Рівень Рb при залізодефіцитному стані був нижчий на 48,89%, в той же час, рівень кобальту вище на 3,39%. При порівнянні рівня цинку відсоткова різниця складала 1,85% (зменшення при ЗДС).

Таким чином, у дітей із ЗДС відмічалось виникнення сироваткового дефіциту міді та марганцю. Це сприяло розвитку сироватково-еритроцитарного

та внутрішньоеритроцитарного дисбалансу вмісту заліза та інших мікроелементів.

Крім латентного дефіциту заліза у досліджуваних груп дітей, виявлений мікроелементний дисбаланс, що має, на нашу думку, вирішальне значення у подальшому розвитку залізодефіцитної анемії.

ВИСНОВКИ

1. Дисбаланс мікроелементів (мікроелементоз), що виникає у жінок з фізіологічним перебігом вагітності, створює передумови для розвитку залізодефіцитної анемії. Перебіг вагітності характеризується сироватковим дефіцитом цинку, кобальту та нікелю. В еритроцитах вміст заліза та нікелю зменшується, а міді, цинку та кобальту - підвищується. Це сприяє розвитку сироватково-еритроцитарного та внутрішньоеритроцитарного дисбалансу вмісту заліза та інших мікроелементів. Кількість депонованого заліза досягає мінімальної фізіологічної межі у другому триместрі. Наприкінці вагітності виснажується депо заліза та порушується позитивна кореляція вмісту заліза в депо та гемоглобіну.

2. Для вагітних з анемією властивий значний дисбаланс мікроелементів. Сироватковий вміст заліза, цинку та кобальту зменшений. В еритроцитах спостерігається прогресивне зменшення вмісту заліза, нікелю та кобальту. Порушується співвідношення сироватково-еритроцитарного вмісту заліза, нікелю та особливо цинку і кобальту. Показники співвідношення сироваткового заліза та інших мікроелементів (міді, цинку, кобальту, нікелю) значно менші, ніж у жінок без анемії. Також значно меншими є величини співвідношення в парах залізо – мідь та залізо-цинк в еритроцитах.

3. РАН виникає на фоні достатнього тканинного депо заліза в умовах дисбалансу мікроелементів заліза, міді та цинку в еритроцитах та сироватці крові.

4. Для новонароджених зі ЗВУР, властивий низький вміст цинку та заліза і підвищений вміст хрому та свинцю у сироватці крові.

5. Зміни балансу МЕ у новонароджених зі ЗВУР, зумовлені порушеннями функції плаценти. У плаценті вагітних жінок, що народили дітей зі ЗВУР, виявляється дисбаланс МЕ, у значній мірі за рахунок дефіциту цинку, та високого показника індекса проникнення для токсичних МЕ (Pb та Cr).

6. У дітей із ЗДС відмічалось виникнення сироваткового дефіциту міді,

марганцю. Це сприяло розвитку сироватково-еритроцитарного та внутрішньоеритроцитарного дисбалансу вмісту заліза та інших мікроелементів.

7. Застосування Мальтоферу для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних забезпечує суттєве покращання показників червоної крові, відновлення депо заліза та фізіологічного балансу мікроелементів у сироватці крові та еритроцитах, характеризується 100% комплаєнтністю та відсутністю побічної дії.

8. Використання для лікування РАН комплексу препаратів, а саме Епокрину, Мальтоферу та вітамінів А,С,Е призводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у гемотрансфузіях.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Сироватковий вміст мікроелементів у жінок з фізіологічним перебігом вагітності має становити у I, II та III триместрах відповідно для заліза $17,60 \pm 1,43$ мкмоль/л, $19,13 \pm 2,05$ мкмоль/л та $18,69 \pm 1,52$ мкмоль/л, для міді $18,20 \pm 1,45$ мкмоль/л, $18,39 \pm 0,67$ мкмоль/л та $19,84 \pm 1,74$ мкмоль/л, для цинку $20,15 \pm 1,27$ мкмоль/л, $9,06 \pm 0,46$ мкмоль/л, та $8,30 \pm 0,38$ мкмоль/л, для кобальту $7,03 \pm 0,69 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л, $7,1 \pm 0,60 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л та $3,62 \pm 0,42 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л, для нікелю $8,72 \pm 0,59 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л, $7,08 \pm 0,27 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л та $5,57 \pm 0,42 \cdot 10^{-3}$ мкмоль/л.

2. Для лікування залізодефіцитної анемії у вагітних жінок раціональним є застосування препарату на основі гідроксидполімальтозного комплексу заліза - Мальтоферу.

3. З метою лікування ранньої анемії недоношених доцільно використовувати препарат людського рекомбінантного еритропоєтину – Епокрин у дозі 150 ОД/кг підшкірно двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів, що призводить до стабілізації гематологічних показників та зниження потреби у гемотрансфузіях.

4. Для запобігання виникненню та зменшення ступеня тяжкості анемії у передчасно народжених немовлят необхідне використання людського рекомбінантного еритропоєтину з профілактичною метою, починаючи з 2-3 тижня життя, в дозі 150 ОД/кг підшкірно двічі на тиждень протягом 4-6 тижнів. Показанням до застосування препарату профілактичною метою є недоношеність II – IV ступеня.

5. Під час застосування людського рекомбінантного еритропоєтину необхідно призначати препарати заліза в дозі 5 мг/кг на добу, оскільки стимуляція синтезу еритроцитів викликана еритропоєтином призводила до посилення використання сироваткового заліза, прискорення мобілізації депо заліза та викликає необхідність його поповнення.