

На правах рукописи

Пахмутова Ольга Алексеевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СТРУКТУРНО-  
ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ  
ПРИ ЛАТЕНТНОМ ДЕФИЦИТЕ ЖЕЛЕЗА У ДЕВОЧЕК-  
ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.16 – патологическая физиология, медицинские науки

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Красноярск- 2008

Работа выполнена в ГУ Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАМН (г. Красноярск)

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,  
профессор, заслуженный врач РФ

Каспаров Эдуард Вильямович

доктор медицинских наук,  
профессор

Терещенко Сергей Юрьевич

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор

Салмина Алла Борисовна

доктор медицинских наук,  
профессор

Хаснулин Вячеслав Иванович

Ведущая организация: ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Томск

Защита состоится \_\_\_\_\_ 2008 г. в \_\_\_\_ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.01 при ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (660022, г. Красноярск, ул. П.Железнякa 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО «Красноярская государственная медицинская академия имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (660022, г. Красноярск, ул. П.Железнякa 1).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2008 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

Штарик С.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы** железодефицитных состояний определяется тем, что их частота высока во всех странах мира, особенно в группах риска (беременные женщины, дети раннего возраста и подростки), и варьирует от 1,1 до 80 % и выше. Экспертами ВОЗ железодефицитная анемия (ЖДА) отнесена к третьей по значимости среди болезней, связанных с дефицитом питания, и названа одной из ведущих причин расстройств здоровья (П. А. Воробьев, 2001; А. И. Воробьев, 2005; Н. А. Алексеев, 2004).

В настоящее время ситуация с ЖДА в России изменилась к худшему. Частота анемий за последние 10 лет увеличилась в 6 раз (О. Н. Хабиб, 2002). Латентный дефицит железа (ЛДЖ) превышает частоту ЖДА в 2-4 раза и часто своевременно не выявляется. В последнее время проблеме дефицита железа без анемического синдрома стали придавать большое самостоятельное значение, так как появились доказательства того, что латентный дефицит железа играет роль в развитии таких состояний, как умственная отсталость и сердечная недостаточность (П. А. Воробьев, 2001).

Известно, что обеднение организма железом вызывает неблагоприятные клинические проявления со стороны ряда органов и систем и приводит к ухудшению здоровья и снижению трудоспособности населения. Однако, несмотря на многочисленные литературные данные, касающиеся ЖДА в целом, недостаточно верифицированы клинические признаки скрытого или латентного дефицита железа (П. А. Воробьев, 2001; 2004; А. И. Воробьев, 2005; В. В. Городецкий, 2006; Ю. П. Никитин, 2003; Н. А. Алексеев, 2004; Н. А. Мазурина, 2006). Следовательно, в настоящее время остается неполно изученной клиническая картина именно латентного дефицита железа, который редко диагностируется и, соответственно, вовремя не корректируется (П. А. Воробьев, 2001; Н. А. Алексеев, 2004; Ф. Х. Иноятова, 2005).

Важность изучения клинической картины и патогенетических механизмов латентного железодефицита, именно в возрастном диапазоне девочек-подростков и молодых женщин, обоснована тем, что имеющийся у каждой третьей женщины регионов Сибири дефицит железа формируется именно в подростковом возрасте, когда впервые проявляются такие факторы риска, как менструальные потери разной интенсивности (Ю. П. Никитин, 2003).

В настоящее время известно, что большинство патологических процессов в клетках определяется нарушением функции их мембран. За последние 30 лет опубликован целый ряд исследовательских работ, в которых компоненты мембраны рассматриваются как сложные структурные и полифункциональные комплексы клетки разного функционального назначения (А. М. Казенов, 1987; Е. И. Гочарова, 1988; А. И. Акчаков, 1998; Ю. И. Гринштейн, 1985, 2001; Т. Yamamoto, 2000; М. С. Marinez, 2001; Манчук В. Т., 2002, 2005; Д. М. Фаллер, 2003; Е.И. Прахин, 2007).

Морфологические изменения эритроцитов при ЖДА хорошо известны, однако к настоящему времени недостаточно известны, как сама молекулярная основа изменений в структуре мембраны эритроцита при дефиците железа и ЖДА, так и ее стадийный характер, в частности, особенности, характерные для

стадии железодефицитного эритропоэза. Не оценена относительная степень вовлеченности белкового и липидного компонентов мембраны в патогенез ЖДА. Кроме того, остаются не совсем ясными мембранопатологические характеристики латентного дефицита железа, которые могут быть патогенетически связаны с формированием клинических проявлений сидеропенического синдрома.

Таким образом, в настоящее время недостаточно изученными являются клинические признаки латентного железодефицита и его влияние на структурно-функциональное состояние клеточных мембран, в целом, и эритроцитарных мембран, в частности, что определяет актуальность и практическую значимость проведенного исследования.

**Цель:** Выявить характерные клинические проявления отдельных стадий латентного дефицита железа (тканевого железодефицита и дефицитного эритропоэза) и оценить структурно-функциональное состояние мембраны эритроцита при латентном дефиците железа у девочек-подростков и молодых женщин.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести комплексный анализ клинико-anamнестических данных у девочек подростков и молодых женщин и выявить клинико-anamнестические признаки, в наибольшей степени ассоциированные с истощением тканевых запасов железа.
2. На основе данных анкетного опроса и объективного обследования выявить особенности клинических проявлений, характерных для стадии дефицитного эритропоэза у девочек подростков и молодых женщин.
3. Изучить клинические признаки, ассоциированные с низким уровнем гемоглобина и не связанные с тканевым дефицитом железа и дефицитным эритропоэзом у девочек подростков и молодых женщин.
4. Изучить структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов периферической крови методом флюоресцентного зондирования у девочек подростков при различной степени выраженности латентного дефицита железа.
5. Выявить особенности молекулярной организации мембран эритроцитов, характерные для стадий латентного железодефицита и железодефицитной анемии.
6. Оценить возрастные особенности реакции эритроцитарных мембран на дефицит железа у девочек-подростков и молодых женщин.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые с использованием дискретного анализа в подгруппах выявлены клинико-anamнестические признаки, в наибольшей степени ассоциированные с тканевым дефицитом железа, верифицированным по уровню сывороточного ферритина, у девочек-подростков и молодых женщин – патоосмия,

периорбитальная пигментация и дискинетические расстройства пищеварительного тракта.

Впервые на основании данных флюоресцентного зондирования показано наличие изменений в молекулярной организации мембран эритроцитов при латентном дефиците железа до развития клинически значимой железодефицитной анемии. Показано, что мембранопатологические изменения эритроцитов выражаются в повышении микровязкости в поверхностных слоях липидного бислоя, увеличении трансмембранной проницаемости и увеличении содержания мембранных протеинов.

Впервые выявлены возрастные различия реакции эритроцитарных мембран на дефицит железа у девочек-подростков и молодых женщин. Установлено, что для младшей возрастной группы в большей степени характерно повышение микровязкости в поверхностных слоях липидного бислоя и увеличение трансмембранной проницаемости для липидотропных веществ, а для группы взрослых женщин – повышение содержания мембранных протеинов и снижение ее кальций-связывающей способности.

#### **Практическая значимость работы:**

Выявленные особенности важнейших факторов риска и клинических маркеров латентного железодефицита у девочек-подростков и молодых женщин рекомендовано использовать для скрининга пациенток с вероятным латентным дефицитом железа.

Впервые показана роль латентного дефицита железа при синдроме хронической головной боли у девочек-подростков и молодых женщин, что рекомендуется использовать в соответствующих диагностических программах и лечебных протоколах.

Впервые проведенный в г. Красноярске анализ уровня сывороточного ферритина у девочек-подростков и молодых женщин без других признаков дефицита железа (с нормальными уровнями сывороточного железа и гемоглобина) позволяет использовать полученные данные в качестве регионального норматива.

#### **Личный вклад:**

Лично автором проведены планирование работы, поиск и анализ литературы по проблеме диссертации, набор девочек-подростков и молодых женщин для исследования, клинический осмотр пациенток, сбор клинико-анамнестических данных, исследование клинико-биохимических показателей сыворотки крови и специальных физико-химических показателей характеристик мембран эритроцитов, статистическая обработка и анализ материала, написание публикаций, методических рекомендаций и диссертации.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наиболее значимыми клинико-анамнестическими признаками тканевого дефицита железа у девочек-подростков и молодых женщин являются патозмия, периорбитальная пигментация и дискинетические

расстройства пищеварительного тракта. Множественный кариес и субфебрилитет у девочек подростков и молодых женщин ассоциированы с латентным дефицитом железа в стадии дефицитного эритропоэза.

2. Уже на стадии латентного дефицита железа до развития железodefицитной анемии изменяется молекулярная организация эритроцитарных мембран, что проявляется в виде повышения микровязкости в поверхностных слоях липидного бислоя и увеличение трансмембранной проницаемости. Стадия дефицитного эритропоэза дополнительно характеризуется увеличением содержания мембранных протеинов.
3. Имеются возрастные особенности реакции мембран эритроцитов на дефицит железа, что выражается в большей подверженности эритроцитов активно растущего организма (девочек-подростков, особенно младшего подросткового возраста) мембранопатологическому действию сидеропении в сравнении с молодыми женщинами.

#### **Внедрение результатов исследования в практику:**

Результаты проведенных исследований внедрены в практическую работу взрослых и детских отделений клиники Института медицинских проблем Севера СО РАМН, в учебный процесс кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, кафедры клинической лабораторной диагностики ИПК, кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармацевтической технологии и курсом ПО ГОУ ВПО КрасГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, в практическую работу ЦРБ п. Ванавара.

#### **Апробация материалов диссертации:**

Материалы работы были представлены на конгрессе клинической лабораторной диагностики (Москва, 2000, 2001); на 12 Конгрессе международной ассоциации головной боли (12th Congress of the International Headache Society, Kyoto, Japan, 9-12 October, 2005); на итоговых научных конференциях института медицинских проблем Севера СО РАМН «Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири; Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири» (Красноярск, 2007, 2008); на Российском Национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2008); на Всероссийской научно-практической конференции «Здоровое питание – основа жизнедеятельности» (Красноярск, 2008), межлабораторном заседании сотрудников ГУ НИИ Медицинских проблем Севера СО РАМН.

## **Публикации:**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 2 статьи в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

## **Структура и объем работы:**

Диссертация содержит 187 страниц машинописного текста, 17 таблиц, 17 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список использованной литературы включает 258 источников, в том числе 205 отечественных и 53 зарубежных авторов.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Для решения поставленных в настоящем исследовании задач за период с 2003 года по 2008 год нами проведены клинические наблюдения и специальные биофизические исследования клеточных мембран у 285 девочек-подростков и молодых женщин в возрасте от 11 до 24 лет с различной степенью тяжести железодефицитного состояния. Молодые женщины не имели в анамнезе беременностей и родов. В качестве контроля обследовано 79 девочек-подростков и молодых женщин без нарушения обмена железа.

Основной набор материала шел параллельно: в условиях клиники Института медицинских проблем Севера СО РАМН (директор - член-корр. СО РАМН, проф. В.Т. Манчук, главный врач - д.м.н., проф. Э.В. Каспаров) и родильного дома № 1 (главный врач – В. С. Головина, зав. гинекологического отделения Гордеюк Т. А., зав. клинико-диагностической лаборатории Гурина Н. Ф.), а также на базе гематологического отделения Краевой клинической больницы №1 (главный врач - Б.П. Маштаков, зав. отделением к. м. н. В. И. Москов). Набор материала проводился путем сплошного обследования поступающих в вышеперечисленные отделения.

Диагноз и тяжесть течения ЖДС верифицировали в соответствии с рекомендациями Международной классификации заболеваний и протокола ведения больных железодефицитной анемией. Лабораторные критерии для отнесения обследованных девочек и женщин в соответствующие группы и подгруппы представлены в таб. 1 (П. А. Воробьев, 2001; А. И. Воробьев, 2005; Н. А. Алексеев, 2004).

Таблица 1

Характеристика групп исследования (по стадиям дефицита железа) в зависимости от параметров обмена железа

Группы		Параметры обмена железа		
		Ферритин, мкг/л	Сывороточное железо, мкмоль/л	Гемоглобин, г/л
Контрольная		≥38	≥12	≥120
Латентный дефицит железа	Истощение тканевых запасов железа	<38	≥12	≥120
	Железодефицит- ный эритропоэз	<38	<12	≥120
Железодефицитная анемия		<38	<12	<120

Объем проведенных клинико-лабораторных обследований включал в себя определение уровня гемоглобина, морфологии клеток и формулы крови методом световой микроскопии, уровня ретикулоцитов методом световой микроскопии. Клеточный состав крови изучали при помощи автоматического проточного счетчика Sysmex KX-21. Определяли следующие показатели обмена железа: сывороточное железо, общую железосвязывающую способность сыворотки, насыщение трансферрина железом, сывороточный ферритин на анализаторе «Hitachi 912».

Специальные методы исследования физико-химических свойств биологических мембран.

Физико-химические характеристики биологических мембран исследованы нами методами флуоресцентной спектроскопии в соответствии с рекомендациями Ю.А. Владимирова и Г.Е. Добрецова (1980). Все исследования биофизических характеристик мембран методом флуоресцентной спектроскопии (флюорометрии) проведены на спектрофлюориметре «Hitachi MPF-4» (Япония). Используются зонды: пирен, 1-аланинонафталин-8-сульфонат (АНС), нистатин. Объемное соотношение зонд: суспензия мембран для всех зондов составляло 1:10. Исследование проводилось при комнатной температуре.

Выделение мембранного материала из эритроцитов: Мембраны эритроцитов из полученной эритроцитарной массы либо цельной крови выделены с помощью метода J.T. Dodge (1963) с собственными модификациями. Исследованы следующие биофизические характеристики мембран: собственная беззондовая флуоресценция  $\text{NADH}_2$  мембран эритроцитов (ЕФ); собственная беззондовая флуоресценция триптофановых остатков мембранных белков (триптофанилов) (ЕФ); степень погруженности мембранных протеинов в липиды по коэффициенту индуктивно-резонансного перехода в системе триптофанилы-пирен (ОЕ); микровязкость поверхностных



мембранных структур (вращательной диффузии), определенная по параметрам поляризации (коэффициенту анизотропии) флюоресценции зонда АНС (ОЕ); текучесть глубоких областей липидного бислоя мембран, определенная по отношению флюоресценции эксимеры/мономеры пирена (ОЕ); молекулярная организация мембран и конформация белковых глобул в области белок-липидного взаимодействия, исследованная по параметру интенсивности флюоресценции зонда АНС после связывания с поверхностными структурами мембраны (ЕФ); отношение флюоресценция АНС/флюоресценция триптофанилов (ОЕ); проницаемость эритроцитарных мембран, определенная по интенсивности флюоресценции каналобразующего зонда нистатина (ОЕ); кальций аккумуляирующая способность мембран эритроцитов (ОЕ).

#### Статистические методы анализа.

Статистическую значимость различий количественных признаков анализировали с помощью критерия Манна-Уитни (U). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, а для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера. Для оценки силы связи между признаками использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде медианы и интерквартильного интервала Me (LQ-UQ), где Me – медиана, LQ – 25% процентиль, UQ – 75% процентиль. Результаты исследования качественных параметров в группах сравнения представлены в виде P (ДИ) %, где P – процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал для доли. Для расчета риска был использован показатель отношения шансов (ОШ) с его 95% доверительным интервалом.

### **Результаты исследований**

#### 1. Общая клиническая характеристика обследованных девочек-подростков и молодых женщин.

Группа обследованных с основными диагнозами хронический гастрит, хронический холецистит и язвенная болезнь луковицы ДПК (гастроэнтерологическая группа) состояла из 118 девочек-подростков и молодых женщин, обследованных в детском и взрослом отделениях клиники Института медицинских проблем Севера СО РАМН, что составило 41,4 % обследованных в нашей работе. Группа обследованных с диагнозом хронический гастрит состояла из 109 человек, что составило 92,3 %; язвенная болезнь луковицы ДПК – из 2 человек, что составило 1,6 %; хронический холецистит – из 7 человек, что составило 5,9 % гастроэнтерологической группы. Таким образом, подавляющую часть гастроэнтерологической группы составили обследованные пациентки с основным диагнозом хронический гастрит.

Группа обследованных девочек-подростков и молодых женщин с гинекологической патологией, состояла из 157 человек, что составило 55,0 % всех обследованных в нашем исследовании. Гинекологическая группа обследованных включала в себя пациенток с такими диагнозами, как нарушение

менструального цикла по типу гиперполименореи (17,1 % от обследованных гинекологической группы), ювенильное маточное кровотечение (61,7 %), дисфункциональное маточное кровотечение (5,0 % от обследованных гинекологической группы). Диагнозы хронический аднексит, синдром овуляторных болей, апоплексия яичника, киста яичника и дисменорея в совокупности составили 16,2 % обследованных гинекологической группы.

Как следует из представленной ниже табл. 2, в гастроэнтерологической группе в сравнении с гинекологической статистически значимо чаще встречалось состояние раннего дефицита железа – стадия истощения запасов железа (ИЗЖ),  $p=0,019$ . Глубокий железодефицит, а именно, ЖДА, встречалась достоверно чаще в гинекологической группе в сравнении с гастроэнтерологической группой ( $p<0,001$ ). Наибольшая частота ЖДА в гинекологической группе, вероятно, связана с наличием у большей части данных пациенток маточных кровотечений на момент обследования.

Таблица 2

Структура различных стадий дефицита железа в гастроэнтерологической и гинекологической группах

Стадия дефицита железа	Гастроэнтерологическая группа, %, n=118	Гинекологическая группа, %, n=157	p
Отсутствие лабораторных признаков железодефицита	31,3 (23,7-40,2) n=37	24,8 (18,7-32,2) n=39	0,116
ИЗЖ (истощение запасов железа)	36,4 (28,3-45,4) n=43	24,8 (18,7-32,2) n=39	0,019
ЖДЭ (железодефицитный эритропоэз)	15,2 (9,9-22,8) n=18	12,1 (7,9-18,1) n=19	0,228
ЖДА (железодефицитная анемия)	16,9 (11,3-24,7) n=20	38,2 (30,9-46,0) n=60	<0,001

Примечание: p – достоверность различий по методу Манна-Уитни (U).

## 2. Клиническая характеристика обследованных девочек-подростков и молодых женщин в зависимости от степени дефицита железа в организме.

### 2.1. Возрастная характеристика основных параметров обмена железа и факторы риска формирования железодефицитных состояний у обследованных девочек-подростков и молодых женщин.

Хорошо известно, что существуют возрастные периоды с наибольшей подверженностью организма к формированию железодефицитных состояний. Для девочек таким критическим возрастом, несомненно, является пубертатный период, сопряженный со становлением менструальной функции. Уровни сывороточного ферритина и железа у обследованных нами пациенток в зависимости от их возраста представлены на рис 1.

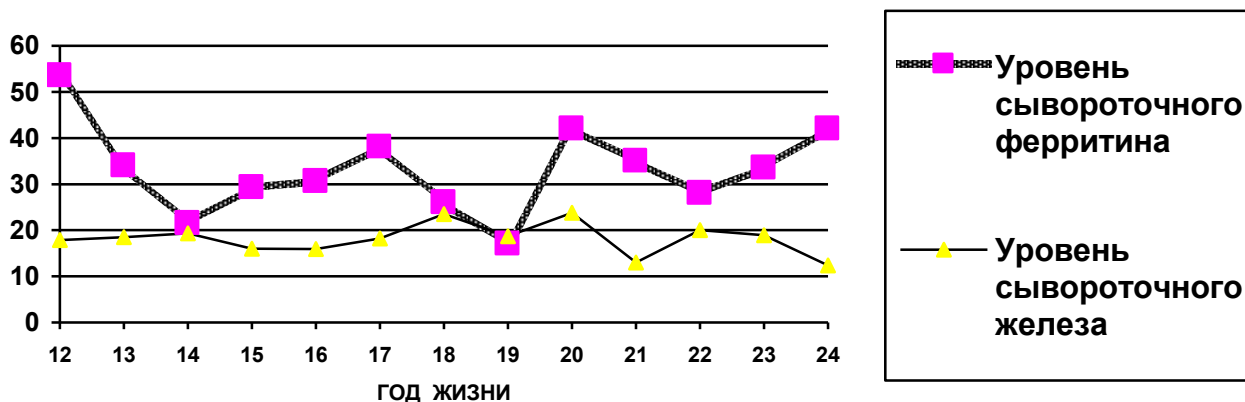


Рис. 1. Возрастная характеристика уровня сывороточного ферритина и железа у обследованных девочек-подростков и молодых женщин.

Примечание: уровень сывороточного ферритина представлен в мкг/л, сывороточного железа – в мкмоль/л.

Как следует из представленных данных, в группе 14 лет уровень сывороточного ферритина был статистически значимо ниже в сравнении с группами 13 лет и 15 лет ( $p=0,08$  и  $<0,001$ , соответственно). Оценка возрастной динамики уровня сывороточного железа у обследованных девочек-подростков и молодых женщин показывает, что максимальный его уровень определялся в возрастной группе 11 лет (28,3 (27,0-29,0) мкмоль/л), а минимальный – в возрастной группе 24 года (12,4 (5,3-19,5) мкмоль/л), однако выявленные различия не являются статистически значимыми ( $p=0,31$ ). Характерен некоторый фазовый сдвиг в содержании сывороточного железа, проявляющийся в снижении его уровня, запаздывающего по отношению к уровню ферритина на 1-2 года.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что среди основных параметров, отражающих обмен железа в организме, наиболее тесную связь с возрастом имеет уровень сывороточного ферритина. Данный факт дополнительно свидетельствует о важности этого лабораторного маркера железодефицита, значительно более информативного, чем более распространенное в клинической практике России определение сывороточного железа. Вероятно, именно тканевой дефицит железа развивается с наибольшей частотой при становлении менструальной функции у девочек-подростков, в то время как дефицитный эритропоэз и железодефицитная анемия при наличии дополнительных факторов риска развиваются лишь у небольшой части из них.

Факт влияния регулярной потери крови с менструациями на развитие латентного железодефицита доказывает анализ уровня ферритина у девочек с наличием и отсутствием менархе. В зависимости от наличия менструаций у обследованных нами девочек-подростков в группе, где отсутствовали менструации, уровень сывороточного ферритина был значимо выше в сравнении с группой, где менструации присутствовали (41,0 (30,0-96,0) мкг/л в сравнении с 29,0 (16,0-44,0) мкг/л,  $p=0,05$ ). Кроме того, в группе обследованных девочек-подростков и молодых женщин, использовавших во время менструации более 2-х прокладок в день, отмечался статистически значимо сниженный уровень сывороточного ферритина в сравнении с группой, где использовалось 1-2 прокладки в день – 25,0 (13,0-39,0) мкг/л в сравнении с 33,0 (17,4-47,0) мкг/л, соответственно,  $p=0,07$ ). Кроме того, по нашим данным, в группе обследованных девочек-подростков и молодых женщин, использовавших во время менструации более 2-х прокладок в день, отмечалось статистически значимое снижение уровня сывороточного железа в сравнении с группой, где использовалось 1-2 прокладки в день (14,7 (9,4-20,6) мкмоль/л и 18,4 (12,4-23,8) мкмоль/л, соответственно,  $p=0,001$ ).

Однако, как указывалось выше, наличие менструаций является важнейшим, но не единственным фактором развития железодефицита. У части девочек становление менструальной функции проходит относительно благоприятно и возникший латентный дефицит железа быстро компенсируется, однако у некоторых из них воздействие дополнительных факторов риска может приводить к сохранению и усугублению тканевого дефицита железа.

Так, при анализе анамнестических данных, в группе обследованных девочек-подростков и молодых женщин, отмечавших наличие анемии у ближайших родственников в сравнении с группой, где отсутствовали данные факты, отмечалось статистически значимое снижение уровня сывороточного ферритина (17,0 (12,5-40,0) мкг/л в сравнении с 30,0 (16,0-44,0) мкг/л соответственно,  $p=0,08$ ). В соответствии с результатами многочисленных эпидемиологических исследований дефицит железа в значительной степени ассоциирован с низким социальным статусом и чаще встречается в регионах с низким уровнем экономического развития и в соответствующих социальных группах. Данные нашего исследования подтверждают эти находки. Так, уровень сывороточного ферритина у пациенток, проживающих в общежитии или интернате, составил 20,5 (11,0-35,5) мкг/л (1), проживающих в отдельных благоустроенных квартирах – 30,0 (16,0-45,0) мкг/л (2), а в частных домах – 39,0 (29,3-42,0) мкг/л (3),  $p_{1-2}=0,12$ ,  $p_{1-3}=0,012$ . Таким образом, низкий социальный статус девочек подростков и молодых женщин, ассоциированный с проживанием в общежитии или интернате, является значимым фактором риска формирования дефицита железа.

## 2.2. Клинико-анамнестические признаки, ассоциированные со стадией тканевого дефицита железа.

Основной трудностью для разграничения клинических признаков, характерных для отдельных стадий дефицита железа, является стадийный

характер формирования железодефицита, прямым следствием чего является неизбежный перекрест в частоте встречаемости отдельных маркеров при различных стадиях. Например, классические сидеропенические признаки, не являющиеся прямым следствием снижения гемоглобина, неизбежно с высокой частотой будут выявляться и при железодефицитной анемии, поскольку данная стадия железодефицита является проявлением наиболее глубокой степени его выраженности.

С целью выяснения связи отдельных клинических признаков со степенью дефицита железа у обследованных девочек-подростков и молодых женщин нами был проведен анализ встречаемости общих жалоб (36 пунктов анкеты), жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта (24 пункта анкеты) и данных объективного осмотра (20 пунктов анкеты). Таким образом, общее количество проанализированных клиничко-anamnestических признаков предположительно связанных с латентным дефицитом железа составило 80. Был проведен отдельный анализ клиничко-anamnestических данных, характерных для стадийного развития латентного и явного дефицита железа:

- Стадии тканевого дефицита железа (по различию в уровне сывороточного ферритина)
- Стадии дефицитного эритропоэза (по различию в уровне сывороточного железа)

В качестве критериев значимой ассоциации жалоб и данных объективного осмотра с тканевым дефицитом железа нами был проведен отдельный анализ уровней ферритина в подгруппах без маркерных признаков дефицитного эритропоэза (подгруппа пациенток с нормальным уровнем сывороточного железа) и анемии (подгруппа пациенток с нормальным уровнем гемоглобина). Только сохранение статистически значимых различий уровня ферритина в этих подгруппах позволяло нам рассматривать признак, как надежно ассоциированный именно с тканевым дефицитом железа.

Наиболее важные результаты, характеризующие связь жалоб обследованных нами девочек-подростков и молодых женщин с уровнем сывороточного ферритина, представлены в таб. 3.

Анализ чувствительности и специфичности 80 клиничко-anamnestических признаков с лабораторным маркером снижения тканевых запасов железа – уровнем сывороточного ферритина показал, что в наибольшей степени тканевой дефицита железа ассоциирован с такими жалобами пациенток, как появление трофических изменений придатков кожи (ломкость, расслаивание кончиков волос; ломкость, слоистость, исчерченность ногтей), патоосмия и нарушения акта глотания (ощущение помехи при глотании, «ком в горле»).

Так, наши расчеты показывают, что наибольшей чувствительностью в отношении тканевого дефицита железа обладают трофические изменения волос и ногтей (74,5% и 63,8%, соответственно), а наибольшей специфичностью обладают такие симптомы, как патоосмия и дисфагия (78,2% и 81,3%, соответственно). Следовательно, для скрининга пациенток с тканевым железодефицитом наибольшей значимостью будут обладать вопросы о патологии придатков кожи, а специфичность таких изменений может быть дополнительно подтверждена наличием патоосмии и/или дисфагии.

Таблица 3

Уровень сывороточного ферритина при наличии и отсутствии отдельных клинико-anamнестических признаков у обследованных девочек и молодых женщин с дискретным анализом в подгруппах с нормальными уровнями сывороточного железа и гемоглобина

АНАЛИЗИРУЕМЫЙ ПРИЗНАК	Общая выборка			Подгруппа с нормальным уровнем сывороточного железа			Подгруппа с нормальным уровнем гемоглобина		
	Отсутствие признака	Наличие признака	p	Отсутствие признака	Наличие признака	p	Отсутствие признака	Наличие признака	p
Патоосмия (необычное пристрастие к некоторым запахам)	32,0 (18,0-45,9) n=175	19,0 (10,0-34,4) n=25	0,003	34,0 (20,0-47,0) n=130	24,0 (11,0-35,5) n=19	0,039	34,0 (19,0-52,0) n=113	26,0 (11,0-35,5) n=13	0,112
Периорбитальная пигментация («тени» под глазами)	33,0 (18,0-50,9) n=122	27,0 (13,5-39,0) n=108	0,052	36,0 (21,0-54,0) n=93	30,0 (18,5-41,0) n=78	0,067	38,0 (20,1-58,0) n=98	28,7 (16,0-41,0) n=74	0,04
Дисфагия (ощущение помехи при глотании, «ком в горле»)	33,0 (18,0-48,5) n=168	26,5 (12,0-38,0) n=62	0,022	37,5 (22,0-53,5) n=120	27,0 (15,0-38,0) n=51	0,006	38,0 (20,0-56,7) n=127	28,0 (16,0-38,0) n=45	0,020
Жалобы на задержку стула, запоры (стул реже, чем 1 раз в 2 дня)	30,8 (16,5-44,0) n=164	18,0 (5,0-29,3) n=6	0,117	34,0 (19,0-46,0) n=121	18,0 (5,0-29,3) n=6	0,063	36,0 (19,0-49,9) n=123	18,0 (7,0-27,6) n=4	0,041
Жалобы на частую отрыжку	38,0 (24,3-56,7) n=53	25,5 (14,0-47,1) n=42	0,031	40,0 (27,1-66,8) n=44	26,5 (17,8-48,7) n=32	0,032	39,0 (25,0-67,0) n=43	26,0 (16,0-41,0) n=35	0,006

Примечание: p – достоверность различий по методу Манна-Уитни (U).

### 2.3. Клинико-анамнестические признаки, ассоциированные со стадией дефицитного эритропоэза.

Стадия железodefицитного эритропоэза характеризуется снижением содержания как депонированного железа, так и его транспортного пула, а именно, снижением уровня сывороточного железа, повышения ОЖСС (что отражает уровень в крови трансферрина) и появлением микроцитарных и гипохромных эритроцитов крови.

Проведенный нами анализ показал, что снижение транспортного пула железа, определенное по снижению концентрации сывороточного железа, в наибольшей степени ассоциировано с жалобами на множественный кариес ( $p=0,027$ ) и субфебрилитет ( $p<0,001$ ). Значимость указанных ассоциаций подтверждается сохранением различий в уровне сывороточного железа при дискретном анализе подгруппы с нормальным уровнем гемоглобина.

Так, у пациенток, отмечавших жалобы на наличие более 6 зубов с кариесом в сравнении с пациентками, которые отрицали данные жалобы, отмечалось статистически значимое снижение уровня сывороточного железа, хотя он находился в нормальных пределах (14,5 (10,3-20,6) в сравнении с 18,0 (11,1-23,6) мкмоль/л, соответственно,  $p=0,027$ ). Причем различия в уровне сывороточного железа сохраняются у пациенток, имеющих и не имеющих такой жалобы, и при исключении из анализа девочек и женщин с документированным снижением уровня гемоглобина ниже 120 г/л (16,6 (11,9-21,6) мкмоль/л и 19,3 (14,0-25,0) мкмоль/л, соответственно,  $p=0,061$ ). Таким образом, снижение транспортного пула железа тесно ассоциировано с развитием множественного кариеса, который может в подобной клинической ситуации развиваться, как вследствие гингивита, так и из-за нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Кроме того, не исключены здесь и длительно существующие микропотери крови из воспаленных десневых карманов, усугубляющие другие факторы риска формирования латентного железodefицита.

Следующей характерной жалобой у пациенток со сниженным уровнем сывороточного железа, согласно нашим данным, является субфебрилитет. При этом, в группе с данными жалобами в сравнении с группой, где они отсутствовали, отмечалось статистически значимое снижение уровня сывороточного железа (7,8 (4,0-15,1) мкмоль/л в сравнении с 17,9 (11,7-23,4) мкмоль/л, соответственно,  $p<0,001$ ). Причем, различия в уровне сывороточного железа у пациенток, имеющих и не имеющих такой жалобы, сохраняются и при исключении из анализа девочек и женщин с документированным снижением гемоглобина ниже 120 г/л (11,6 (4,9-17,3) мкмоль/л и 19,0 (14,1-24,7) мкг/л, соответственно,  $p=0,012$ ).

Дополнительный анализ чувствительности и специфичности отдельных клинических признаков показал, что наибольшей чувствительностью в отношении снижения сывороточного железа обладают жалобы на наличие «голодных» болей в животе (69,2 %) и трофических изменений волос (65,8 %), а наибольшей специфичностью – множественный кариес (81,5 %) и субфебрилитет (96,3 %).

## 2.4. Клинико-анамнестические признаки, ассоциированные с уровнем гемоглобина.

Полученные нами данные свидетельствуют, что для наиболее глубокой стадии дефицита железа у девочек-подростков и молодых женщин, проявляющейся снижением уровня гемоглобина, особенно характерны такие признаки, как бледность ( $p < 0,001$ ) и сухость ( $p = 0,003$ ) кожных покровов, ангулярный стоматит ( $p = 0,019$ ), гингивит ( $p = 0,061$ ) и дизурические расстройства ( $p = 0,015$  – для императивных позывов на мочеиспускание,  $p = 0,049$  – для неудержания мочи при кашле и смехе).

Подтверждением характерности связи сухости кожных покровов именно для стадии железodefицитной анемии является анализ частоты этого признака в группах с различными стадиями дефицита железа, что отображено на рис. 2.

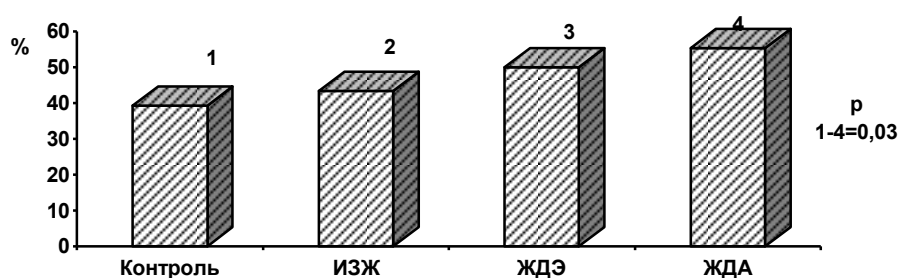


Рис. 2. Частота встречаемости жалоб на сухость кожи с развитием дефицита железа в организме (в % от сравниваемых групп).

Примечание: стадии развития дефицита железа в организме, ИЗЖ – истощение запасов железа, ЖДЭ – железodefицитный эритропоз, ЖДА – железodefицитная анемия.

Подобные данные получены и для клинических признаков гингивита. Связь клинических признаков гингивита со стадией дефицита железа отображена на рис. 3.

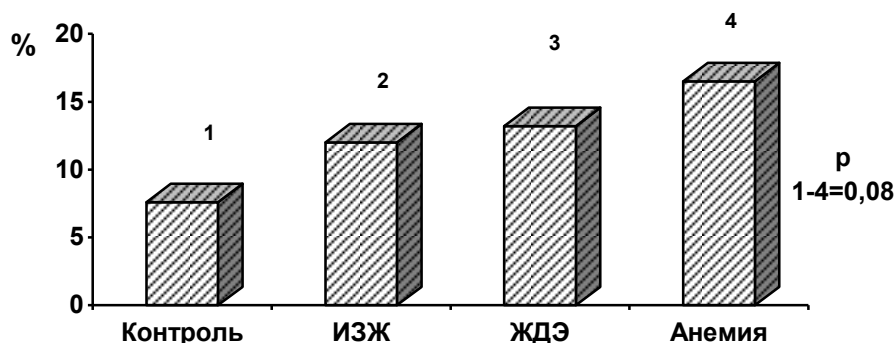


Рис. 3. Частота встречаемости жалоб на болезненность либо воспаление десен с развитием дефицита железа в организме (в % от сравниваемых групп).

Примечание: стадии развития дефицита железа в организме, ИЗЖ – истощение запасов железа, ЖДЭ – железodefицитный эритропоз, ЖДА – железodefицитная анемия.



По нашим данным, у обследованных пациенток с жалобами на недержание мочи при кашле и смехе уровень гемоглобина определялся в пределах нормальных значений. Однако, в группе с данными жалобами, в сравнении с группой, где их не было, отмечалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина (125,3 (115,9-128,0) г/л в сравнении с 128,1 (116,0-138,0) г/л, соответственно,  $p=0,049$ ). Кроме того, в группе пациенток с жалобами на внезапные, императивные позывы на мочеиспускание, также отмечалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина (121,0 (107,0-129,5) г/л в сравнении с 128,0 (117,0-138,0) г/л, соответственно,  $p=0,015$ ). Можно предполагать, что указанные жалобы свидетельствуют о еще более глубокой дисфункции гладких мышц, чем выявленная нами для стадии тканевого дефицита железа дискинетические нарушения ЖКТ. При этом если дисфункция гладких мышц ЖКТ проявляется уже при легких формах дефицита железа (тканевом железодефиците), то при нарастании степени железодефицита слабость гладких мышц распространяется и на мышечный аппарат мочевого тракта.

### 3. Сравнительная оценка структурно-функционального состояния клеточных мембран состояния у девочек-подростков и молодых женщин в зависимости от степени железодефицитного состояния

Для оценки структурно-функционального состояния мембран эритроцитов нами использован чувствительный и высокоинформативный метод флюоресцентного зондирования, который все еще не нашел достойного применения в области фундаментальной и клинической гематологии, в частности, для изучения особенностей клеточных мембран при железодефицитных состояниях.

В результате анализа лабораторных параметров обмена железа группа контроля составила 79 (27,7%) человек, группа с истощением запасов железа – 83 (29,1%) человека, группа с железодефицитным эритропозом – 38 человек (13,3%) и с ЖДА – 85 (29,8%) человек.

#### 3.1. Структурно-функциональное состояние липидного матрикса мембраны эритроцита по данным флюоресцентного зондирования при железодефицитных состояниях у девочек-подростков и молодых женщин

Нами выявлено, что микровязкость в поверхностных областях мембраны была статистически значимо повышена в группах обследованных с латентным дефицитом железа по сравнению с группой ЖДА, причем, как у пациенток с истощением тканевых запасов железа ( $p=0,03$ ), так и при железодефицитном эритропозе ( $p=0,03$ ).

Причем, наиболее выраженные изменения микровязкости поверхностных слоев мембраны эритроцита выявляются в группе младших девочек-подростков (12-14 лет). Кроме того, в стадию истощения запасов железа мы регистрируем тенденцию к увеличению микровязкости (снижения текучести) не только в поверхностных, но и в глубоких слоях мембраны (таб. 4).

Таблица 4

Показатели физико-химических свойств мембран эритроцитов у девочек подростков и молодых женщин при различной степени дефицита железа в организме

Параметр	Контроль	Истощение запасов железа	Железо-дефицитный эритропоэз	Анемия	p
	n=79 0	n=83 1	n=38 2	n=85 3	
Флюоресценция NADH <sub>2</sub> , ЕФ	14,0 (8-20)	15,0 (11-21)	14,5 (4-18)	14,0 (10-19)	-
Флюоресценция триптофанилов, ЕФ	14,0 (11-19)	14,0 (11-17,5)	15,0 (12-20)	16,0 (12-22)	0-2=0,1 0-3=0,04 1-3=0,06
Погруженность белков в липидный бислой, ОЕ	0,111 (0,062-0,230)	0,076 (0,05-0,173)	0,087 (0,066-0,25)	0,09 (0,047-0,2)	0-1=0,1 1-2=0,07
Текучность в глубоких слоях мембраны, ОЕ	0,769 (0,555-0,866)	0,641 (0,471-0,823)	0,693 (0,428-0,818)	0,72 (0,5-0,833)	0-1=0,1
Микровязкость поверхностных слоев мембран, ОЕ	0,275 (0,205-0,347)	0,285 (0,234-0,407)	0,318 (0,222-0,416)	0,25 (0,2-0,318)	1-3=0,03 2-3=0,03
Флюоресценция АНС, ЕФ	60 (0-180)	60 (21,428-150)	90 (34,285-180)	75 (12-150)	-
Проницаемость мембран, ОЕ	1,0 (0,666-1,466)	1,266 (0,933-2,2)	1,033 (0,8-1,4)	1,066 (0,666-1,8)	-
Кальций-связывающая способность мембран, ОЕ	28,0 (13,333-59)	30,0 (17,452-65)	29,0 (11,666-53)	35,0 (9,428-58)	-

Примечание: p – достоверность различий по методу Манна-Уитни (U).

Таким образом, проведенный нами анализ молекулярной организации эритроцитарных мембран у обследованных подростков и взрослых показал, что наибольшие изменения, характерные непосредственно для дефицита железа в организме без клинически значимого снижения уровня гемоглобина касаются, в основном, состояния липидного бислоя мембран, а точнее, микровязкости липидов в поверхностных слоях богатых рецепторными структурами. Патогенетическое влияние этой структурной особенности организации мембран может быть значительным, если учесть что подобные изменения, вероятно, характерны не только для эритроцитарной мембраны, но и для других мембранных структур организма, в частности, для мышечной и нервной ткани.

Вторым важнейшим показателем реакции эритроцитарных мембран, а возможно, и мембран других клеток, на недостаток тканевого железа является параметр трансмембранной проницаемости, определенной нами по проникающей способности липидотропного зонда нистатина. Из полученных

нами данных следует, что, статистически значимые различия показателя проницаемости отсутствуют при анализе общей когорты обследованных, но четко выявляются при возрастном разделении. Как и в случае микровязкости, наиболее выраженное влияние сидеропения оказывает на мембраны девочек-подростков, особенно девочек младшего подросткового возраста.

Таким образом, отличительными особенностями структурной организации мембран эритроцитов при латентном дефиците железа являются повышение микровязкости в поверхностных слоях липидного бислоя и увеличение трансмембранной проницаемости для липидотропных веществ. Дополнительные доказательства такой патогенетической связи были получены нами при проведении корреляционного анализа. Оказалось, что показатель общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) крови, прямо отражающий дефицит тканевого железа, прямо коррелирует как с микровязкостью в поверхностных структурах ( $r=0,20$ ,  $p<0,001$ ), так и с проницаемостью мембраны ( $r=0,27$ ,  $p<0,001$ ).

### 3.2. Молекулярная организация протеинов и области белок-липидного взаимодействия мембран эритроцитов при железодефицитных состояниях у девочек-подростков и молодых женщин

Как следует из полученных нами данных, в группе ЖДА по сравнению с контрольной группой наблюдается статистически значимое повышение уровня флюоресценции триптофанилов ( $p=0,04$ ). Кроме того, отмечается повышение содержания протеинов, определенное по флюоресценции триптофанилов, с нарастанием латентного дефицита железа, а именно в подгруппе обследованных с латентным железодефицитным эритропозом ( $p=0,01$ ). Наличие патогенетической связи дефицита железа с уровнем флюоресценции триптофанилов подтверждается статистически значимой обратной корреляционной зависимостью этого параметра с уровнем сывороточного железа ( $r=-0,21$ ,  $p<0,001$ ). Таким образом, для дефицитного эритропоза, как латентного (2Б), так и проявляющегося в виде ЖДА, характерно увеличенное содержание мембранных протеинов в мембране эритроцита, что, на наш взгляд, и является молекулярной основой видимых морфологических изменений эритроцита (анизотропии, микроцитоза, пойкилоцитоза) при этом заболевании.

Кроме того, полученные нами данные свидетельствуют о том, что погруженность белков в мембране эритроцита снижается с развитием железодефицитного состояния, при этом отмечается четкая тенденция к его снижению при латентном дефиците железа по сравнению с контрольной группой: в подгруппах с истощением запасов железа ( $p=0,1$ ) и железодефицитным эритропозом ( $p=0,07$ ).

Таким образом, основным компонентом вовлечения эритроцитарных мембран в патогенез железодефицитного состояния у девочек-подростков и молодых женщин является увеличение содержания мембранных протеинов (триптофанилов), которое выявляется уже на стадии латентного дефицита железа и достигает своего максимума при развитии железодефицитной анемии. Одновременно отмечена тенденция к снижению погруженности протеинов в

липидный бислой, более выраженная в стадию латентного дефицита железа. При этом, нами не было зарегистрировано параллельного нарушения организации области белок-липидного взаимодействия.

Совокупность полученных данных может свидетельствовать о нарушении конформационной структуры белковых глобул, встроенных в мембрану эритроцитов, как основной причины повышения уровня флюоресценции их триптофановых остатках. При этом их более поверхностное расположение не связано с изменением липидного матрикса мембран, а в большей мере происходит за счет изменения свойств самих протеинов.

### 3.3. Показатели физико-химических свойств мембран эритроцитов у девочек-подростков и молодых женщин в зависимости от возраста и при различной степени железодефицитного состояния

Все обследованные были распределены по возрастным группам: девочки-подростки от 12 до 14 лет включительно, девочки-подростки от 15 до 18 лет и молодые женщины от 18 до 22 лет.

В группе девочек-подростков 12-14 лет нами выявлено достоверное повышение флюоресценции  $\text{NADH}_2$  по сравнению с группами девочек-подростков 15-18 лет и взрослых. Кроме того, в группе девочек-подростков 12-14 лет отмечается резкое изменение количества  $\text{NADH}_2$  с развитием железодефицитного состояния. Данное наблюдение позволяет предположить повышение энергетических процессов в мембране эритроцита именно в младшей возрастной группе, как приспособительную реакцию на развивающийся железодефицит.

Кроме того, нами выявлено повышение погруженности белков в липидный бислой в группах девочек-подростков 15–18 лет ( $p < 0,001$ ) и молодых женщин 18–22 лет ( $p = 0,08$ ) по сравнению с группой девочек-подростков 12–14 лет. Таким образом, более поверхностное расположение белков в мембране эритроцита, т. е. снижение их погруженности в липидный бислой, также в наибольшей степени наблюдается в младшей возрастной группе.

Наиболее показательные возрастные характеристики реакции эритроцитарных мембран на железодефицит выявляются при анализе их проницаемости (таб. 5).

Из представленных данных следует, что именно в младшей возрастной группе происходит увеличение проницаемости как при латентном дефиците железа, так и при ЖДА. Таким образом, нами выявлена большая подверженность эритроцитов активно растущего организма (девочек-подростков, особенно младшего подросткового возраста) мембранопатологическому действию сидеропении в сравнении с молодыми женщинами.

Таблица 5

Проницаемость мембран эритроцитов для нистатина у девочек подростков и молодых женщин при различной степени дефицита железа в организме

ВОЗРАСТНЫЕ ГРУППЫ	Контроль	Латентный дефицит железа		Анемия	p
	n=79	Истощение запасов железа	Железо- дефицитный эритропоэз	n=85	
		n=83	n=38		
	0	1	2	3	
Девочки-подростки 12-14 лет, ОЕ	1,066 (0,6-2,066) (n=26)	1,833 (1,066-2,283) (n=28)	1,099 (0,933-1,333) (n=10)	1,133 (0,766-2) (n=23)	0-1=0,03 1-2=0,15 1-3=0,05
Девочки-подростки 15-18 лет, ОЕ	0,933 (0,699-1,4) (n=36)	1,2 (1-2) (n=38)	1,311 (0,733-1,933) (n=19)	1,066 (0,666-1,8) (n=47)	0-1=0,03
Молодые женщины 18-22 лет, ОЕ	0,933 (0,733-1,066) (n=17)	0,933 (0,8-1,4) (n=17)	0,933 (0,8-1) (n=9)	0,8 (0,6-1,666) (n=15)	–

Примечание: p – достоверность различий по методу Манна-Уитни (U).

## ВЫВОДЫ

1. Истощение тканевых запасов железа у девочек-подростков и молодых женщин в наибольшей степени ассоциировано с такими клинико-anamnestическими признаками, как патоосмия, периорбитальная пигментация и дискинетические расстройства желудочно-кишечного тракта – дисфагия, частая отрыжка и запоры. Значимость указанных ассоциаций подтверждается сохранением различий в уровне сывороточного ферритина при дискретном анализе подгрупп с нормальными уровнями сывороточного железа и гемоглобина.
2. Стадия дефицитного эритропоэза у девочек-подростков и молодых женщин, определенная по снижению концентрации сывороточного железа, в наибольшей степени ассоциирована с жалобами на множественный кариес и субфебрилитет. Значимость указанных ассоциаций подтверждается сохранением различий в уровне сывороточного железа при дискретном анализе подгруппы с нормальным уровнем гемоглобина.
3. Для наиболее глубокой стадии дефицита железа у девочек-подростков и молодых женщин, проявляющейся снижением уровня гемоглобина, особенно характерны такие признаки, как бледность и сухость кожных покровов, ангулярный стоматит, гингивит и дизурические расстройства (императивные позывы на мочеиспускание и недержание мочи при кашле и смехе).
4. Отличительными особенностями структурной организации мембран эритроцитов при латентном дефиците железа являются повышение

микровязкости в поверхностных слоях липидного бислоя и увеличение трансмембранной проницаемости. Указанные мембранопатологические изменения в наибольшей степени выражены в стадию истощения тканевых запасов железа и уменьшаются в стадиях железодефицитного эритропоэза и железодефицитной анемии.

5. Основным компонентом вовлечения эритроцитарных мембран в патогенез железодефицитного эритропоэза у девочек-подростков и молодых женщин является увеличение содержания мембранных протеинов (триптофанилов), которое выявляется уже на стадии латентного дефицита железа и достигает своего максимума при развитии железодефицитной анемии. Кроме того, с развитием сидеропении выявляется тенденция к снижению погруженности протеинов в липидный бислой, более выраженная в стадию латентного дефицита железа.
6. Установлены возрастные особенности реакции мембран эритроцитов на дефицит железа, что выражается в большей подверженности эритроцитов активно растущего организма (девочек-подростков, особенно младшего подросткового возраста) мембранопатологическому действию сидеропении в сравнении с молодыми женщинами. В то же время, у взрослых женщин в большей мере проявляется реакция эритроцитарных мембран на клинически выраженную железодефицитную анемию в виде резкого повышения содержания мембранных протеинов и снижения ее кальций-связывающей способности.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для скрининга пациенток с вероятным латентным дефицитом железа рекомендуется использование данных о чувствительности и специфичности отдельных клинико-anamnestических признаков. Наибольшей чувствительностью в отношении тканевого дефицита железа обладают трофические изменения волос и ногтей (74,5 % и 63,8 %, соответственно), а наибольшей специфичностью – патоосмия и дисфагия (78,2% и 81,3%, соответственно). Наибольшей специфичностью в отношении более глубоко дефицита железа в виде снижения транспортного пула железа обладают жалобы на множественный кариес (81,5 %) и субфебрилитет (96,3 %).
2. Для формирования скрининга целевых групп и соответствующих лечебно-профилактических программ использовать выявленные нами ведущие факторы риска формирования латентного дефицита железа у девочек подростков и молодых женщин (анемия у ближайших родственников; обильные менструации, что регистрировалось при использовании во время менструации >2 прокладок в день; низкий социальный статус).
3. При наличии синдрома хронической головной боли напряжения у девочек-подростков и молодых женщин рекомендуется диагностика и, в случае необходимости, коррекция латентного дефицита железа.
4. Рекомендуется в качестве региональной нормы использовать уровень сывороточного ферритина в 38,0 мкг/л с нижним (25%) квартилем – 16,0

мкг/л и верхним (75%) квартилем – 54,0 мкг/л, на основе проведенного анализа уровня сывороточного ферритина у девочек-подростков и молодых женщин без других признаков дефицита железа (с нормальными уровнями сывороточного железа и гемоглобина).

5. Вторая фаза менструального цикла может сопровождаться увеличением числа ретикулоцитов и ретикулоцитарного индекса, что, по всей вероятности, обусловлено активацией регенераторной способности костномозгового кроветворения перед наступлением менструального кровотечения, что необходимо учитывать при интерпретации лабораторных данных.

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Влияние полового диморфизма на состояние мембран эритроцитов в норме и при системной красной волчанке/ О. А. Пахмутова, В. А. Бабушкин, В. П. Терещенко, Ю. О. Тороцин// Клинич. лаб. диагностика. – 2000. – № 11. – С. 2.
2. Флюоресценция восстановленных пиридиннуклеотидов в лимфоцитах периферической крови у женщин, больных системной красной волчанкой/ Ю. А. Терещенко, В. П. Терещенко, О. А. Пахмутова, В. А. Бабушкин// Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – № 11. – С. 22.
3. The dependence of headache character on iron deficiency anaemia in adolescent/ S. Tereshchenko, E. Kasparov, O. Pahmutova et al.// Cephalgia. – 2005. – Vol. 25, N 10. – P. 898-899.
4. Терещенко, С. Ю. Влияние латентного дефицита железа на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов девочек-подростков и молодых женщин/ С. Ю. Терещенко, Э. В. Каспаров, О. А. Пахмутова// Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 6. – С. 158 – 163.
5. Пахмутова, О. А. Обмен железа у девочек-подростков и молодых женщин г. Красноярск/ О. А. Пахмутова, С. Ю. Терещенко// Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири и Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири: матер. науч.- практ. конф. – Красноярск, 2007. – С. 309 – 311.
6. Пахмутова, О. А. Изменение мембран эритроцитов по флюоресценции триптофанилов у девочек-подростков и молодых женщин с различной степенью железодефицитного состояния/ О. А. Пахмутова, С. Ю. Терещенко// Вопросы сохранения и развития здоровья населения Севера и Сибири. Актуальные вопросы охраны здоровья населения регионов Сибири: матер. науч.- практ. конф. – Красноярск, 2007. – С. 80 – 81.
7. Пахмутова, О. А. Структурная организация мембран эритроцитов при железодефицитном эритропоэзе у девочек-подростков и молодых женщин/ О. А. Пахмутова, Э. В. Каспаров, С. Ю. Терещенко// Сиб. мед. обозрение. – 2008. – № 1. – С. 53 – 57.
8. Терещенко, С. Ю. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов девочек-подростков и молодых женщин при латентном

- дефиците железа/ С. Ю. Терещенко, Э. В. Каспаров, О. А. Пахмутова// Современ. наукоемкие технологии. – 2008. – № 4. – С. 33 – 39.
9. Каспаров, Э. В. Возрастные особенности реакции мембран эритроцитов на дефицит железа у девочек-подростков и молодых женщин/ Э. В. Каспаров, С. Ю. Терещенко, О. А. Пахмутова// Бюл. СО РАМН. – 2008. – № 3. – С. 41 – 47.
  10. Пахмутова, О. А. Частота встречаемости вегетативных изменений при железодефицитных состояниях у девочек-подростков и молодых женщин/ О. А. Пахмутова, Э. В. Каспаров, С. Ю. Терещенко и др.// «Человек и лекарство»: матер. Рос. нац. конгр. – М., 2008. – С. 259 – 260.
  11. Влияние изменений концентрации NADH мембран эритроцитов на характер вегетативных проявлений при железодефицитных состояниях у девочек-подростков и молодых женщин/ О. А. Пахмутова, Э. В. Каспаров, С. Ю. Терещенко и др.// «Человек и лекарство»: матер. Рос. Нац. конгр. – М., 2008. – С. 259 – 260.
  12. Пахмутова, О. А. Изменение мембран эритроцитов по степени погруженности протеинов в липиды у девочек-подростков и молодых женщин с различной степенью железодефицитного состояния/ О. А. Пахмутова, С. Ю. Терещенко// Здоровое питание – основа жизнедеятельности: сб. ст. Всерос. науч.- практ. конф. – Красноярск, 2008. – С. 110 – 115.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНС	–	1-аланинонафталин-8-сульфонат
ВОЗ	–	Всемирная Организация Здравоохранения
ДПК	–	12-перстная кишка
ЕФ	–	единицы флюоресценции
ЖДА	–	железодефицитная анемия
ЖДС	–	железодефицитное состояние
ЖДЭ	–	железодефицитный эритропоэз
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
ИЗЖ	–	истощение запасов железа в организме
ОЕ	–	оптические единицы
ОЖСС	–	общая железосвязывающая способность сыворотки
NADH <sub>2</sub>	–	восстановленная форма никотинамидзависимой дегидрогеназы