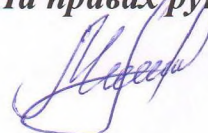


ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АБУАЛИ ИБНИ СИНО»

УДК 616-053.2; 612.2; 616.155.194.18; 616.155.194.8

На правах рукописи



ХУСЕНОВА
МАНИЖА СИРОДЖИДДИНОВНА

**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ И НЕКОТОРЫХ
ПАРАМЕТРОВ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ И
НАСЛЕДСТВЕННЫМИ ГЕМОЛИТИЧЕСКИМИ АНЕМИЯМИ**

Диссертация
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук по специальности
3.1.8. Педиатрия

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор
Исмоилов Комилджон Исроилович

Душанбе – 2026

Оглавление

Перечень сокращений, условных обозначений	5
Введение	7
Общая характеристика исследования	11
Глава 1. Современные представления о клинико-эпидемиологической картине, значимости функции внешнего дыхания и системы гомеостаза организма у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями (обзор литературы)	17
1.1. Анемия как глобальная проблема современного общества, характеристика отдельных форм анемий у детей.....	17
1.1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика железодефицитной анемии у детей	20
1.1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных гемолитических анемий у детей	28
1.2. Комплексная оценка и значимость легочного дыхания, кислотно-основного состояния крови, а также процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты организма в поддержании гомеостаза у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями	34
Глава 2. Материалы и методы исследование	43
2.1. Общая характеристика научно-клинической работы и дизайн исследования	43
2.2. Методы исследования	45
2.2.1. Изучение параметров функции внешнего дыхания у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями	45

2.2.2. Исследование кислотно-основного состояния и электролитного гомеостаза крови у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями	46
2.2.3. Определение интенсификации перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями	46
2.2.4. Определение уровня вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) в сыворотке крови у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями	47
2.3. Статистическая обработка результатов исследования	48
2.4. Клинико-anamнестические и лабораторные сведения о наблюдаемых больных с анемиями	49
2.4.1. Клинико-anamнестическая характеристика и оценка изменений лабораторных данных у детей с железодефицитной анемией	49
2.4.2. Клинико-anamнестическая характеристика и оценка изменений лабораторных данных у больных с наследственными гемолитическими анемиями	53
Глава 3. Результаты собственного исследования	59
3.1. Изучение параметров функции внешнего дыхания у детей с анемиями.....	59
3.1.1. Интерпретация результатов функции внешнего дыхания у детей с железодефицитной анемией	59
3.1.2. Интерпретация результатов функции внешнего дыхания у детей с наследственными гемолитическими анемиями	63
3.2. Исследование кислотно-основного состояния крови у детей с анемиями.....	67
3.2.1. Результаты исследование кислотно-основного состояния крови при железодефицитной анемии у детей	68
3.2.2. Результаты исследование кислотно-основного состояния крови при наследственных гемолитических анемиях у детей	71

3.3. Исследование электролитов крови у детей с анемиями	74
3.3.1. Результаты исследование электролитов крови у детей с железodefицитной анемией	75
3.3.2. Результаты исследование электролитов крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями	78
3.4. Изменения в метаболизме циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у детей с анемиями	80
3.4.1. Интерпретация результатов исследования циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у детей с железodefицитной анемией	81
3.4.2. Интерпретация результатов исследования циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у детей с наследственными гемолитическими анемиями.....	82
3.5. Оксидативно-антиоксидантный статус детей с анемиями	84
3.5.1. Оксидативно-антиоксидантный статус детей с железodefицитной анемией	84
3.5.2. Оксидативно-антиоксидантный статус детей с наследственными гемолитическими анемиями	87
3.6. Корреляционный анализ показателей детей с анемиями	90
Глава 4. Эффективность метаболической коррекции в комплексной терапии детей с железodefицитной и наследственными гемолитическими анемиями	96
Глава 5. Обзор результатов исследования	111
Выводы	124
Рекомендации по практическому использованию результатов исследования	126
Список литературы	127
Публикации по теме диссертации	154

Перечень сокращений, условных обозначений

АОС – антиоксидантная система

АК – аскорбиновая кислота

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГА – гемолитические анемии

ГУ НМЦ РТ – Государственное учреждение Национальный Медицинский центр Республики Таджикистан «Шифобахш»

ГББ – Глобальное бремя болезней

ГП – гепсидин

Г-6-ФДГ – глюкозо -6- фосфогидрогеназа

ДМТ-1- двухвалентный металлотранспортёр

ДО – дыхательный объём

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких

КОС – кислотно- основное состояние

ЛДЖ – латентный дефицит железа

МДА – малоновый диальдегид

НГА – наследственные гемолитические анемии

ОФВ₁ - Объём форсированного выдоха за 1 секунду

ПОС - Пиковая объёмная скорость выдоха

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПОЛ – перекисное окисление липидов

Ровд - резервный объём вдоха

Ровыд - резервный объём выдоха

СРО – Свободно-радикальное окисление

СК – сиаловые кислоты

СОД – супероксиддисмутаза

СКА – серповидноклеточная анемия

ТРФ – трансферрин

ФР – ферритин

ФП - ферропортин

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ - форсированная жизненная ёмкость лёгких

цАМФ - циклический аденозинмонофосфат

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ВЕ – буферные основания

ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay

GBD - Global Burden of Disease

HCO_3^- - гидрокарбонатный состав

MCV – mean cell volume

MCH - mean cell hemoglobin

MCHC - mean cell hemoglobin concentration

PaO_2 – парциальное давление кислорода крови

PaCO_2 – парциальное давление углекислого газа крови

pH – водородный показатель крови

RDW – red cell distribution width

SBE – стандартный бикарбонат

SpO_2 – сатурация кислорода в крови

WHO- World Health Organization

Введение

Актуальность темы исследования. В настоящее время анемия, особенно среди детского населения, рассматривается как одна из приоритетных проблем в сфере здравоохранения, затрагивающая как медицинские, так и социальные аспекты. По данным долгосрочного исследования ГББ за период трёх последних десятилетий установлено, что примерно 2 млрд людей по всему миру страдают анемией, данный факт подчёркивает глобальность проблемы в сфере здравоохранения. Согласно литературным источникам, в развивающихся странах распространённость анемии всё ещё остаётся высокой, в частности и в Республике Таджикистан. Так же стоит отметить, что в группе риска находятся дети грудного и дошкольного возраста, подростки, беременные женщины, что связано с физиологическими особенностями их организма. [57, с. 5-15; 74, с.116; 105, р. 15-31; 154, р. 627-639; 166, р.713-734].

Эпидемиологические сведения авторов свидетельствуют о том, что в структуре анемий на лидирующей позиции находится дефицит железа: «Дефицит железа (ДЖ) занимает первое место среди 38 наиболее распространенных заболеваний человека — им страдают более 3 млрд человек на Земле. Железодефицитная анемия составляет 90% всех анемий детского возраста». [13, с. 6]. А второе место авторы отводят: «Среди причин анемий в детском возрасте гемолитические анемии (ГА) по частоте распространения занимают второе место после железодефицитных». [39, с. 71].

Распространённость анемии варьирует не только между разными странами, но и в пределах одной страны, что обусловлено различиями в социально-экономических условиях. Кроме того, среди детского населения данная патология также характеризуется гендерными и половыми особенностями. [56, с. 62-66].

Вследствие анемии отмечается задержка физического и интеллектуального развития, снижается реактивность иммунной системы, тем

самым ухудшая качество и продолжительность жизни населения, что оказывает серьёзное влияние на национальное развитие страны, отражая актуальность изучения данной проблемы. [135, p. 1604-1614; 143, p. 12637; 164, p. 379-382; 186, p. 116].

Доказано, что кровь реализует гармоничную работу жёстких и пластичных величин гомеостаза, обеспечивая их перемещение, метаболизм и выведение из организма. На фоне анемии развивается гемическая гипоксия, а также отмечается нарушение метаболизма железа, который проявляется в виде недостаточности и перенасыщения в организме, приводя к дисфункции ряда органов и систем. Вышеуказанные патологические изменения при анемии, способствуют дезорганизации и дисбалансу в системе гомеостаза организма, включая нарушения кислотно-основного, ионного состава крови, а также процессов СРО липидов и протеинов. Последние выполняют ключевую функцию в управлении обменом углеводов, нуклеиновых кислот, белков и жиров, поддерживая энергоснабжение клеток и их способность к правильному функционированию и делению. Данные процессы, в свою очередь, оказывают системное влияние на организм, в частности и на дыхательную систему, поскольку лёгкие являются одним из органов поддерживающих баланс гомеостаза крови. [16, с. 15-22; 31, с. 16-20; 34, с. 20-26; 89, p. 1-6; 129, p. 301-317; 176, p. 369-401].

Таким образом, стоит отметить, что в нашей республике не проводились целенаправленные исследования функционального состояния внешнего дыхания и неимунного звена гомеостаза у детей с анемиями. Вместе с тем, имеются исследования, посвящённые изучению иммунного гомеостаза при данной патологии. Учитывая важность данной проблемы не только в диагностическом, но и в прогностическом отношении, поскольку даёт возможность снизить риски развития осложнений, ранней инвалидности и смертности среди детского населения - проведение данного исследования представляется особенно актуальным.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы.

Анемия до сих пор считается серьёзной проблемой в гематологии детского возраста и согласно данным ВОЗ, в основном у жителей развивающихся стран. Стоит отметить, что согласно сведениям зарубежных и отечественных авторов, в странах Центральной Азии анемия сохраняет тенденцию к нарастанию числа больных, в том числе и в нашей республике. Клинические проявления анемии оказывает непосредственное, негативное воздействие на качество и на продолжительность жизни детского населения, затрагивая тем самым ключевые интересы охраны здоровья детей. В этой связи особую актуальность приобретает более детальное изучение параметров гомеостаза организма, в том числе дисфункции ионного, газового, кислотно-основного, процессов СРО и АОС, а также исследование дыхательной системы. Данные направления являются приоритетными проблемами для изучения в детской гематологии.

На современном этапе развития медицинской науки патогенез многих заболеваний рассматривается через призму мембранных нарушений, тем не менее, более углублённые механизмы, приводящие к формированию гипоксических состояний в клетках и тканях, являющихся иницирующим фактором патологических реакций и клинического проявления заболеваний, остаются фрагментарными и нуждаются в дальнейшем изучении. Особенно это касается анемий, при которых, согласно литературным данным, вопросы гипоксических изменений и их влияния на процессы метаболизма остаются малоизученными. Учитывая, что лёгкие играют ключевую роль в поддержании гомеостаза организма, исследование их функционального состояния при анемиях приобретает особую важность. Следует отметить, что в нашей республике исследования, направленные на оценку функционального состояния внешнего дыхания у детей с анемиями, не проводились, что определяет научную и практическую значимость данного направления.

Опираясь на релевантность, глобальность и последствия анемии, данная диссертационная работа может помочь в прогнозировании осложнений со стороны респираторной системы, а также улучшить качество и продолжительность жизни детей страдающих железодефицитной анемией и гемолитическими анемиями наследственного происхождения.

Связь исследования с программами, научной тематикой.

Реализация представленной работы проводилась в рамках научно - исследовательского направления кафедры детских болезней №2 ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (г. Душанбе, Республика Таджикистан). Тематика диссертации является фрагментом комплексного научного проекта кафедры, ориентированного на изучение состояния дыхательной системы и некоторых параметров гемостаза и гомеостаза у детей с различными соматическими заболеваниями (регистрационный код: 0119TJ00999).

Общая характеристика исследования

Цель исследования. Комплексно изучить функциональные показатели дыхательной системы в сочетании с оценкой маркёров неиммунных механизмов координации гомеостаза у пациентов детского возраста, имеющих железодефицитную и наследственные формы гемолитических анемий.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние функции внешнего дыхания у детей при ЖДА и НГА.
2. Оценить степень нарушений кислотно-основного и электролитного баланса крови у пациентов с ЖДА и НГА.
3. Исследовать содержание циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у исследуемой группы детей.
4. Определить показатели биомаркеров ПОЛ и АОЗ у детей с рассматриваемыми анемиями.
5. Изучить эффективность применения антиоксидантной и метаболической терапии в составе базисного лечения у детей с указанными анемиями.

Объект исследования. Согласно установленной цели и задачам научного исследования было отобрано 160 детей, из которых 130 пациентов имели анемию (50,8% - ЖДА, а 49,2% - НГА) и были госпитализированы в гематологическое отделение детского возраста ГУ НМЦ РТ «Шифобахш». А оставшиеся 30 детей, составили контрольную группу, у которых по клинико-лабораторным критериям не выявили анемию, отраженных в амбулаторных картах (медицинская форма №024) детей, состоящих на учёте по месту жительства в ГУ Городского Медицинского Центра здоровья №3 Республики Таджикистан. Дети из группы контроля были соответствующего возраста и пола с детьми, которые имели анемию.

Предмет исследования. Работа охватывает анализ литературных источников, клиническо-эпидемиологические сведения, методы выявления

анемии, оценку функции внешнего дыхания, исследование электролитного баланса и кислотно-основного равновесия крови, изучение активности перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной защиты, динамику уровней циклических нуклеотидов, а также оценку результативности лечебно-профилактических вмешательств и их влияния на качество жизни детей, имеющих железодефицитную и наследственные формы анемий в период катамнеза.

Научная новизна исследования. В Республике Таджикистан впервые в данном направлении проведено комплексное исследование по изучению состояния функции внешнего дыхания и показателей неиммунного звена гомеостаза крови у детей с железодефицитной и гемолитическими анемиями наследственного происхождения.

Выявлено, что у пациентов с тяжёлой степенью ЖДА отмечается тенденция к снижению ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, значения, которых отражали нарушения вентиляционной способности лёгких умеренной степени. У детей со среднетяжёлой и тяжёлой степенью НГА значения спирометрических показателей ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ соответствовали умеренному и выраженному нарушению вентиляционной способности лёгких по рестриктивному типу.

Наряду с этим, по мере уменьшения концентрации гемоглобина и красных кровяных клеток, у наблюдаемых пациентов с дефицитом железа и НГА среднетяжёлой и тяжёлой степени, выявили нарушение газообмена кислорода и углекислого газа, в виде уменьшения парциального давления кислорода (pO_2) и нарастания парциального давления углекислоты (pCO_2), что отразилась на сдвиг водородного показателя крови (рН), а также гидрокарбонатной части буферной системы в сторону закисления.

Кроме того, установлено, что по мере нарастания гипоксии, у больных со среднетяжёлой (НГА) и тяжёлой анемией (ЖДА и НГА) отмечали ускорение процессов свободно-радикального окисления (повышение концентрации МДА) и истощения резервов антиоксидантной системы

организма (снижения уровней энзимного СОД и не энзимного АК ферментов), наряду с этим выявили уменьшение концентрации сиаловых кислот.

По итогам электролитного состава крови выявили разнонаправленные сдвиги, так у пациентов с железодефицитной анемией тяжёлой степени отмечали снижение концентрации натрия, кальция и фосфора в сыворотке, на фоне нарастания калия. А у больных с НГА тяжёлой степени установили, что концентрация натрия и калия повышаются, тогда как фосфор и кальций снижаются. Наряду с этим выявили дискоординацию в работе внутриклеточных модуляторов таких, как циклические аденозин- и гуанозинмонофосфат. Степень изменения вышеуказанных процессов была пропорциональна клиническим проявлениям анемии как дефицита железа, так и НГА.

Итоги результатов исследования, явились основанием для разработки антиоксидантной и метаболической коррекции на фоне адекватной базисной терапии как ЖДА, так и НГА.

Таким образом, в ходе проделанного исследования аргументировано, что сукцинат-содержащий препарат «Ремаксол» эффективен по отношению к ослаблению энергетического и оксидативного дисбаланса в клетках и тканях организма у исследуемых пациентов.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Анализ собранных данных позволил выявить, выраженный дисбаланс в концепции гомеостаза крови и параметрах лёгочной вентиляции у пациентов детского возраста с железодефицитной и наследственными формами гемолитических анемий. Установленные особенности послужили стимулом для оптимизации лечебно-диагностических и профилактических алгоритмов, которые интегрированы в образовательный процесс кафедры детских болезней №2 и применяются на практике в отделении гематологии детского возраста ГУ НМЦ РТ - «Шифобахш».

Положения, выносимые на защиту:

1. Выявлено, что у детей с тяжёлой степенью ЖДА отмечается тенденция к снижению ФЖЕЛ, ОФВ₁, значения которых соответствовали нарушению вентиляционной способности лёгких умеренной степени. А у больных с НГА среднетяжёлой и тяжёлой степени параметры ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ОФВ₁/ФЖЕЛ) продемонстрировали нарушения вентиляционной способности лёгких по рестриктивному типу умеренной и выраженной степени.

При ЖДА и НГА установлено, что показатели КОС крови (рН, рО₂, рСО₂, ВЕ, НСО₃⁻) крови отражают наличие умеренной и тяжёлой гипоксии, а также указывают на развитие компенсаторного, частично компенсаторного, декомпенсированного метаболического и респираторно-метаболического ацидоза в зависимости от тяжести анемии (среднетяжёлой и тяжёлой).

2. Обнаружено, что по мере нарастания гипоксии, у больных с гемолитическими анемиями среднетяжёлой и тяжёлой степени, а также у детей с дефицитом железа тяжёлой формы, отмечали ускорение процессов ПОЛ и истощение резервов антиоксидантной системы организма, что выражалось в повышении концентрации МДА и снижении уровней энзимного (СОД) и не энзимного (АК) ферментов соответственно. Также выявили уменьшение концентрации сиаловых кислот.

В условиях гипоксии, ацидоза и окислительного криза у данной категории больных выявлены нарушения обменных процессов между электролитами на уровне клеточных мембран. В частности, при НГА тяжёлой степени наблюдали тенденцию к нарастанию натрия, калия при одновременном снижении кальция и фосфора. У больных с ЖДА тяжёлой степени отмечались гипонатриемия, гипокальцемия и снижение фосфора. Наряду с этим установили дисбаланс в работе внутриклеточных модуляторов: уменьшение концентрации циклического аденозинмонофосфата и увеличение гуанозинмонофосфата в зависимости от тяжести анемии.

3. На фоне выраженных нарушений вентиляционно-перфузионных процессов в лёгких, тяжёлой гипоксии, смешанном типе ацидоза, окислительном стрессе, электролитном дисбалансе и дискоординации обмена циклических нуклеотидов установлена эффективность назначения сукцинат содержащего препарата «Ремаксол», который за счёт нормализации указанных патологических процессов ускорил улучшение состояния у данных пациентов.

Степень достоверности результатов.

Достоверность полученных данных обеспечена достаточным объёмом обследованных пациентов с ЖДА и НГА, применением информативных и клинико-лабораторных методов и современными статистическими методами обработки результатов научной работы. Исследование сопровождалось публикацией научных статей в рецензируемых журналах ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации, прошедших слепое рецензирование, что дополнительно подтверждает научную надёжность и объективность представленных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.8. Педиатрия: подпунктам 3.1. Особенности роста физического, нервно-психического развития, состояния функциональных систем детей и подростков. 3.4. Клиника и лечение наследственных и врожденных болезней. 3.5. Внутренние болезни детей и подростков. Распространенность, этиология, патогенез, наследственные факторы, клиника, диагностика, лечение, профилактика, реабилитация.

Личный вклад соискателя учёной степени в исследование.

Соискатель был непосредственно вовлечён во все основные этапы выполнения исследования, начиная от научно-информационного поиска, изучения литературных источников, подбора пациентов в соответствии с целями и задачами работы, разработки программы клинико-лабораторного

обследования, статистической обработки до активного участия в проведении как функциональных, так и лабораторных исследований, результаты которых легли в основу совместных с научным руководителем публикаций, в виде научных статей и тезисов.

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты исследования и основные положения диссертации были представлены на: ежегодных научно-практических конференциях молодых учёных и студентов с международным участием, (Душанбе, 2021, 2022, 2023 и 2024), научно-практической конференции НИИ АГ и ПТ «Акушерские кровотечения» (Душанбе, 2023), конференции ГУ Республиканского научно-клинического центра педиатрии и детской хирургии «Врождённые пороки развития и пути их решения» (Душанбе, 2023), 79-ой международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» (Самарканд, 2025).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации подготовлено 22 научные публикации, 5 из которых опубликованы в рецензируемых журналах, включённых в перечень изданий, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан и ВАК Российской Федерации.

Структура и объём диссертации.

Диссертация занимает 154 страниц компьютерного текста и включает такие разделы, как введение, общая характеристика работы, обзор литературы, описание методов и объёма клинико-лабораторного обследования, результаты собственных исследований, обсуждения данных с сопоставлением с результатами отечественных и зарубежных авторов, выводы, теоретические и практические рекомендации, а также список литературы. Всего использовано 201 источников литературы, из которых 81 – русскоязычные, а 120 – англоязычные публикации. Иллюстративный материал представлен в виде 5 рисунков и 37 таблиц.

ГЛАВА 1. Современные представления о клинико-эпидемиологической картине, значимости функции внешнего дыхания и системы гомеостаза организма у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями (обзор литературы)

1.1. Анемия как глобальная проблема современного общества, характеристика отдельных форм анемий у детей.

Проблемам здоровья детей и подростков в контексте достижения Целей Развития Тысячелетия, Правительство совместно с Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан уделяют особое внимание и данные вопросы провозглашены приоритетными. В последние десятилетия государственные структуры республики в сотрудничестве с международными партнёрами последовательно внедряют национальные стратегии и международные программы с целью снижения ранней инвалидности и летальности среди детей и подростков («Национальная программа иммунопрофилактики в Республике Таджикистан на 2016-2020 годы», «Национальная коммуникационная программа первых 1000 дней жизни ребёнка в Республике Таджикистан на 2020-2024 годы», «Стратегия устойчивого развития школьного питания в Республике Таджикистан на период до 2027 года», «Национальные исследования статуса микроэлементов в Таджикистане в 2009, 2012 и 2016 гг.», «Национальная программа по антенатальному скринингу анемий у беременных»). [43, с. 58; 46, с. 80; 47, с. 20-25; 60, с. 3-5; 62, с. 25; 68, с. 64-70].

Несмотря на осуществления вышеупомянутых мероприятий, что бесспорно аргументировало правильность данного подхода, анемия по-прежнему продолжает занимать ведущее место в структуре заболеваний детской гематологии.

Анемия взято от греческого слово (*αναμία*: *αν* - приставка, означающая отрицание и *μία* - кровь), характеризуется снижением содержания

гемоглобина и красных кровяных клеток, а также качественными изменениями эритроцитов крови, приводящая к снижению доставки кислорода, что недостаточно для удовлетворения оптимальных, метаболических потребностей организма. В настоящее время анемия является глобальной проблемой всего общества, охватывающая, почти все страны мира, как развитых, так и развивающихся. К негативным последствиям анемии наиболее подвержены дети грудного возраста, подростки, беременные женщины, женщины репродуктивного возраста, что оказывает непосредственное влияние на демографическое, социальное и экономическое развитие всех стран, в том числе и Республики Таджикистан. Вышесказанное вызывает высокую настороженность и отражает важность изучения данной проблемы. [3, с. 38-45; 4, с. 524; 14, 20, с. 78-81; 57, с. 5-15; 90, с. 1-4; 94, р. 59; 105, р. 15-31; 108, р. 1346; 124, р. 571-593; 151, e2020041; 195, р.6; 196, р.48].

Среди причин развития анемии выделяют неправильное и нерациональное питание, паразитарные заболевания, острые и хронические инфекции, тяжёлые кровопотери, онкологические и хронические болезни, а также наследственные патологии красных кровяных клеток. [20, с. 78; 48, с. 30-35; 50, с. 133; 57, с. 10; 59, с. 37-46; 66, с. 28; 69, с. 54; 124, р. 571-593]. Учитывая полиэтиологичную природу анемий, причины развития данного заболевания могут варьировать среди населения в зависимости от местных условий страны или региона, а её коррекция требует комплексного подхода.

По данным ВОЗ (Распространённость анемии в 1993-2005 гг.), в ходе статистического анализа экспертами почти, что не выявлено стран, в которой не распространена анемия, хоть и в лёгкой степени, но являлась проблемой в сфере здравоохранения. У каждого четвёртого выявили анемию. Наибольшее количество было зарегистрировано в регионах Африки и Юго-Восточной Азии, а наименьшее в Европе и Северной Америке, особенно у детей дошкольного возраста, беременных женщин и женщин репродуктивного возраста. [193, р. 40].

Согласно результатам исследования Глобального бремени болезней на протяжении трёх последних десятилетий (1990-2021гг.) в мире около 2 миллиардов людей страдают от анемии, что составляет около 30% населения мира и подчёркивает значимость анемии как глобальной проблемы в сфере здравоохранения во всём мире. Эпидемиологические показатели данного заболевания существенно различаются как между разными странами, так и внутри одной страны, обусловленные различиями в социально-экономических и экологических факторах. По данным литературы, уровень распространённости анемии в развитых государствах составляет от 5 до 30%, тогда как в развивающихся может достигать 66,7%, что свидетельствует о влиянии социально-экономических факторов на структуру патологии. В соответствии с глобальной статистикой, эпидемиология анемии во всём мире, среди всех возрастов в 1990 году составила 28,2%, а в 2021 году данный показатель стал ниже 24,3%, но невзирая на уменьшение распространённости, общее число людей с анемией возросло с 1,5 миллиарда (в 1990 г.) до 2 миллиардов к 2021 году, данная разница первоначально объясняется ростом численности населения. В 2021 году по данным ГББ значительный процент анемии зарегистрировали в западной и центральной Африки 47,4% и 35,7%, а также в Южной Азии 43,0%, а наиболее низкие проценты были в странах Западной Европы 6,0% и Северной Америки 6,8%. [97, р. 185; 111, р. 268-280; 128, р. 717-768; 154, р. 627-639; 166, р. 713-734; 197, р. 12]. Исходя из вышесказанного, очевидно, что процент распространённости данного состояния зависит от определённого региона, но в группе риска, до сих пор остаются дети грудного возраста, дети до пяти лет, подростки пубертатного возраста и беременные женщины, что связано с физиологическими особенностями их организма.

Согласно международным эпидемиологическим данным по анемии во всём мире, ведущими факторами данного состояния были названы дефицит

железа, гемолитические анемии и забытые тропические заболевания. [39, с. 71; 50, с. 133; 56, с. 62; 105, р. 15-31; 128, р. 717-767; 195, р. 6; 196, р. 48].

По мнению экспертов Global Burden of Disease при наличии анемии у детей и подростков возрастает риск развития ранней инвалидизации и ухудшения качества жизни вследствие, того, что это заболевание влияет на снижение умственного и физического развития, кроме того иммунитета, тем самым повышая риск развития инфекционных заболеваний. [97, р. 185; 128 р. 717-767].

Эпидемиологические сведения UNICEF по анемии в Центральной Азии показывают её существенный рост, в том числе и в Республике Таджикистан, преимущественно у детей и подростков. В Республике Таджикистан проведён ряд исследований, направленных на оценку адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы и состояния иммунного гомеостаза при анемиях у детей. Авторами отмечается высокая распространённость данной патологии среди детского населения республики [40, с. 68-72; 47, с. 130; 57, с. 5; 74, с. 116; 197, р. 12].

Учитывая глобальность анемии, которая влияет на социально-экономическую, демографическую сферы и в целом национального развития стран, многие зарубежные и отечественные учёные сводятся к мнению о том, что, до сих пор этот вопрос остаётся насущным и дискуссионным в детской гематологии.

Важность изучения анемии обусловлено не только её масштабностью, но и к приводящим последствиям, такими как, отставание в физическом и половом развитии, снижение умственной работоспособности и памяти, частая заболеваемость инфекционными заболеваниями, дистрофии и дисфункции органов и систем у детей.

1.1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика железодефицитной анемии у детей.

Невзирая на усилия и стремления здравоохранения, железодефицитная анемия всё ещё занимает лидирующее место, не только среди всех анемий, но и по распространённости во всём мире, представляя собой глобальную проблему в сфере здравоохранения. Её распространённость среди детского населения составляет 90%, а среди взрослого - 80%. Из числа 38 самых распространённых заболеваний, по мнению специалистов ВОЗ, железодефицитной анемии отводится первое место. [2, с. 10; 13, с. 6; 39, с. 71; 50, с. 133; 53, с. 33-36; 56, с. 62; 86, р. 358-362; 115, e29058; 198, р. 83].

Среди групп населения более уязвимыми к развитию данного заболевания остаются дети, хотя в зависимости от их возраста, частота ЖДА варьирует в значимых пределах. Так, по данным ряда авторов отмечается: «В Японии в течение 30 лет проводится обязательный скрининг детей школьного возраста с целью раннего выявления ЖДА. Опубликованные в 2012 г. Igarashi Т. и соавт. данные показали распространённость анемии среди школьников в Японии: 0,26% – в начальной школе среди мальчиков, 0,27% – в начальной школе среди девочек, 1,21% – в средней школе среди мальчиков. Распространённость анемии на втором и третьем году средней школы у девочек была ниже, чем на первом году средней школы. Zhu Y.P. и соавт. в 2004 г. было проведено большое эпидемиологическое исследование распространённости ЖДС среди детей в Китае. Было обследовано 9 118 детей в возрасте от 7 мес. до 7 лет. По результатам исследования распространённость ЛДЖ и ЖДА составила 32,5 и 7,8% соответственно. Причем распространённость ЛДЖ и ЖДА была самой высокой у новорожденных – 44,7 и 20,8% соответственно. У дошкольников в возрасте от 4 до 7 лет распространённость была ниже: у 26,5% выявлен ЛДЖ, у 3,5% – ЖДА». [56, с. 62-66].

Сведения авторов Эфиопии: «По данным Эфиопского демографического и медицинского обследования 2016 года (EDHS), анемией страдают 57% детей в возрасте до пяти лет в Эфиопии, при этом региональные

различия варьируются от 42% в регионе Амхара до 83% в регионе Сомали. [121, p. 86].

Анализ мировых эпидемиологических данных по анемии у детей показывает, что её распространённость зависит не только от социально-экономических условий, но и от таких критериев как пол, возраст и наличия патологических причин.

В странах Центральной Азии, в частности и в Республике Таджикистан железодефицитная анемия остаётся значимой проблемой в медико-социальном аспектах. Имеются ряд научных работ по анемиям в нашей республике, которые свидетельствуют о тенденции к увеличению данного заболевания среди детского населения, что обуславливает значимость изучения данной проблемы в нашем регионе. [57, с. 5-15; 40, с. 68-72; 74, с. 116; 198, p. 83].

Анализ литературных источников, показал, что дети разных возрастов находятся в группе высокого риска по развитию анемии, а именно недоношенные дети, дети родившиеся от матерей, имеющих ЖДА в период беременности, дети дошкольного возраста и подростки в пубертатном периоде, что связывают с физиологическими особенностями их организма (интенсивным ростом и развитием, увеличением ОЦК, а также нарастанием мышечной массы).

Кроме того, имеются ряд других причин, приводящих к ЖДА и ведущее место среди них занимает алиментарный фактор т.е. нерациональное и несбалансированное питание, вследствие чего организм ребёнка не снабжается железом в достаточном количестве. А также в результате уменьшения абсорбции железа из-за различных патологий ЖКТ (гастриты, гастродуодениты, энтероколиты, язвенная болезнь, глистные инвазии) и при кровопотерях (десневые, носовые, желудочно-кишечные, маточные и т.д.). [20,

с. 78; 48, с. 30-35; 50, с. 133; 57, с. 10; 66, с. 28; 69, с.54; 86, р. 358-362; 90, р. 1-4; 105, р. 15-31; 145, р. 7351].

В связи с этим, ключевыми моментами вовлечёнными в развитие данного заболевания у детского населения считаются недостаточность поступления и снижение абсорбции железа, повышенные потери железа, превышающие оптимальные значения для организма. Обобщая сведения некоторых авторов, у детей до 3 лет и в подростковом периоде частота встречаемости ЖДА намного выше. [86, р. 358-362; 124, р. 571-593; 140, р. 339-356].

Среди микроэлементов по значимости выполняемых функций в нашем организме, особое внимание уделяется метаболизму железа. Данный интерес детерминирован тем, что в ходе многочисленных исследований доказана, что феррум занимает ключевое место в протекании жизненно необходимых процессов таких как эритропоэз, дыхание, иммунные и окислительно-восстановительные реакции организма. [63, с. 302-308; 26, с. 37-43; 41, с. 139-148; 44, с. 14-19; 76, с. 56-64; 77, с. 31-38; 122, р. 85-102; 161, р. 393-408; 188, р. 651]. У детского населения потребность в железе намного больше, чем у взрослых, что обусловлено усиленным ростом и развитием организма детей, а у девушек подросткового возраста - с началом менархе. [9, с. 45-53; 66, с. 24-35; 69, с. 53-59].

Общеизвестно, что гомеостаз феррума поддерживается в основном путём абсорбции, так как механизмы его выведения из организма ограничены. Метаболизм железа представляет собой сложную цепь сменяющих друг друга биохимических реакций, осуществляющийся при участии определённых протеидов, среди которых в процессе множественных исследований выделили: ТРФ (трансферрин-transferrin), ФР (ферритин – ferritin), протеиды-транспортёры (ДМТ-1- двухвалентный металлотранспортёр - DMT1- divalent metal transporter, ферропортин - ferroportin), церулоплазмин - ceruloplasmin,

гефестин - hephaestin, а также ГП (гепсидин – hepcidin). [19, с. 67-73; 50, с. 125-137; 64, с. 119-129; 91, р. 1559-1566; 103, р. 260-272; 141, р. 640–656].

Установлено, что в процессе транспорта железа в эндосому и цитозоль энтероцита слизистой кишечника, а также в поддержании его баланса значимая роль принадлежит двухвалентному металлотранспортёру 1, в структуре которого имеется 561 аминокислот с 12 трансмембранными доменами, кроме того имеется мнение о том, что ДМТ-1 выделяется в начальных отделах кишечника. Согласно публикациям ряда авторов считается, что двухвалентный металлотранспортёр 1 может выступать как генетический фактор, приводящий к некоторым видам анемий. Выявлено, что у больного талассемией в 12 домене гена ДМТ-1 имеется мутация, которая привела к микроцитарной анемии и перегрузки организма железом. [50, с. 125-137; 64, с. 119-129; 91, р. 1559-1566]. Работа ДМТ-1 реализуется под контролем гепсидина - по своей химической природе является пептидным гормоном, который вырабатывают гепатоциты. Одним из стимуляторов выработки гормона считается увеличение концентрации феррума в сыворотке крови. Механизм действия ГП связано с угнетением работы ферропортина и ДМТ-1, что ведёт к снижению всасывания и выходу железа из энтероцитов, гепатоцитов, макрофагов. Научные работы последних лет показали, важную роль гепсидина в нарушении обмена железа, в этиологии анемий хронических заболеваний, кроме того, доказано, что благодаря своей химической структуре он обладает бактерицидной способностью уничтожать бактерии и вирусы. Концентрация ГП повышается при наличии инфекционно-воспалительных процессах, вызывая торможение абсорбции железа, что считается своего рода защитным механизмом, так как патогенам для роста и размножения необходимо железа. Между тем, увеличение уровня гепсидина, считающаяся защитной реакцией, приводит к недостатку железа и формированию анемий хронических заболеваний. [22, с. 144-150; 30, с. 25-28; 91, р. 1559-1566; 114, р. 6-20; 155, р. 261-277; 175, р. 126-136; 192, р. 18-29]. В имеющихся публикациях

установлено, что наличие мутации в гене ФП, приводит к тканевой перегрузке данного металла и развитию гемохроматоза внутренних органов. [91, p. 1559-1566; 103, p. 260-272].

Согласно клиническим исследованиям, особо значимым параметром метаболизма феррума является ферритин, представляющий собой гидрофильный железопротеиновый комплекс. Главная функция которого - депо железа и при необходимости его экскреция. Невзирая на то, что ФР в крови содержится в не очень большом объёме, его уровень в плазме отражает депо феррума в организме. Специалисты ВОЗ (2020 г.) высказали мнение о том, что определение концентрации ФР является индикатором для выявления дефицита железа у объективно здоровых людей. Экспертами ВОЗ рекомендовано, считать значение 12 мкг/л ферритина у детей до 5 лет нижним порогом, а у детей старше 5 лет независимо от гендерного признака – 15 мкг/л. В соответствии с данными некоторых авторов, лишь при отсутствии онкологических, инфекционно-воспалительных, деструктивных изменениях, количество ферритина может служить признаком тканевого депонирования феррума. [110, p. 1634-1639; 187, p. 5S6-5S13; 194, p. 82].

Опираясь на многочисленные клинические исследования авторов, разнообразие клинических проявлений ферродефицита, обусловлено обширным спектром ферментативных нарушений, возникающих вследствие нарушения функционирования ферментов, содержащих железо и тех, которые зависят от него. Так, в результате развития тканевого недостатка феррума у больных начинает появляться своеобразные симптомы сидеропенического синдрома, который считается одним из ведущих в клинической картине ЖДА. Одним из частых проявлений сидеропении - неодолимое желание кушать малосъедобное (мел, бумагу, глину, штукатурку, сырое мясо и т.д), а также пристрастие к специфическим запахам (ацетон, бензин, краски, лаки, керосин и др.). В исследовании В.Р. Hansen у больных с ЖДА выявлено пристрастие к запахам древесного угля, бензина и старой бумаги. [50, с. 125-137; 101, p. 1075-

1080; 112, p. 93-94; 158, e50460; 159, p.13]. В соответствии с данными клинических исследований, из-за нарушения процессов трофики на коже и кожных придатков возникают определённые изменения, также у таких больных наблюдается дистрофические изменения слизистой мембраны органов пищеварения. Необходимо отметить, что вследствие недостаточности миоглобина и ферросодержащих энзимов в эпителиальном слое пищевода возникают атрофические изменения и слабость мышечного слоя, способствующее затруднённому прохождению пищи, особенно сухой. Данные изменения в пищеводе впервые описали британские ларингологи Д.Р. Паттерсон и А. Браун-Келли и американские физиологи Г.С. Пламмер и П.П. Винсон, из-за чего именуется как болезнь Пламмера-Винсона, синдром Келли-Паттерсона или сидеропеническая дисфагия. Наряду с этим развиваются хронические гастриты и энтериты, однако они являются не этиологией ЖДА, а его результатом, вследствие накопления токсических соединений из-за нехватки феррума. [5, с. 3; 8, с. 59; 28, с. 5-22; 160, p. 278; 201, p. 248-251].

Другим ведущим клиническим синдромом является анемический (гипоксический), развивающийся ввиду снижения уровня гемоглобина по причине которого, нарушается доставка кислорода к клеткам и тканям. Стоит подчеркнуть, что данные симптомы характерны для всех форм анемий. [52, с. 221; 151, e2020041].

В доступной литературе на сегодняшний день имеются достаточно исследований, согласно которым, дефицит железа оказывает негативное воздействие на многие системы организма. В работах ряда авторов отмечено, что у детей с ЖДА наблюдаются низкие антропометрические показатели. Согласно данным Amany Ibrahim et al. выявлено отставание параметров физического развития у детей с ЖДА, кроме того, индекс массы тела статистически достоверно коррелировал с уровнем ферритина. [92, p. 374; 142, p. 95-100; 118, p. 83-104]. Научные работы, посвящённые иммунитету при ферродефиците выявили, что данное состояние имеет сложный двоякий

характер, с одной стороны нехватка феррума тормозит рост и развития микробов, для жизнедеятельности которых необходим этот микроэлемент, а с другой стороны его дефицит косвенно способствует нарушению метаболизма энзимов, помогающих функционированию клеточного звена иммунной системы. Так по данным ряда авторов, частота развития острых респираторных вирусных инфекций и кишечных инфекций у детей с ЖДА в 2,5 раза выше по сравнению с здоровыми детьми. [44, с. 14-19; 95, р. 49; 134, р. 272; 143, р. 12637; 186, р. 116].

Установлено, что одним из частых последствий хронических воспалительных заболеваний является анемия. Так в имеющихся публикациях отмечено, что у больных с заболеваниями почек анемия встречается в 26-75% случаев, при ревматоидном артрите варьирует от 25- 64%, при ХОБЛ – 7,5-33% случаях. [6, с. 347-354; 12, с. 7-18; 17, р. 39-41; 49, с. 730-735; 59, с. 37-46].

Основываясь на научные сведения установлено, что нейроны являются очень чувствительны к нехватке железа, которое в свою очередь, оказывает отрицательное воздействие на функционирование головного мозга. По сведениям ВОЗ, примерно 15% детского населения в той или иной степени имеют проблемы с интеллектуальным развитием. Одной из причин которой является расстройство обмена железа, из-за чего нарушается метаболизм допамина, миелина, серотонина, катехоламинов, веществ обеспечивающих интенсивный рост и развития всех частей головного мозга. [21, с. 8-13; 57, с. 5-15; 135, р. 1604-1614; 144, р. 269-277; 157, р. 129]. Зарубежными авторами, выявлено отставание в психомоторном развитии детей: «Проведенные в Филадельфии (США) исследования умственного развития по тестам «Sowe Test of Basic Skilles» у 92 школьников в возрасте 12-14 лет с ЖДА (Hb = 101-114 г/л) и у такого же числа здоровых детей (Hb=140-145 г/л) показали, что у первых снижены скорость при решении всех задач (4,08'' против 1,81'' в контроле). У школьников с сидеропенией меньше был запас слов, хуже было правописание и умение реферировать учебные задания». [57, с. 8].

Опираясь на вышесказанное, а также учитывая мировую распространённость, полиэтиологичность и социально-экономическую значимость данной проблемы, ЖДА всё ещё требует дальнейшего изучения. Так как данные зарубежных и отечественных учёных показали, что данное состояние до сих пор широко распространено в развивающихся странах, в том числе и в нашей республике, особенно среди детского населения.

1.1.2. Клинико-эпидемиологическая характеристика наследственных гемолитических анемий у детей.

В соответствии со сведениями ряда авторов, после железодефицита, гемолитическим анемиям отводится второе место. Первопричины, которые приводят к развитию ГА делят на наследственные и приобретённые. По литературным данным, в структуре анемий, гемолитические составляют примерно 11%, однако среди ГА 80% отводится гемолитическим анемиям наследственного происхождения. Экспертами ВОЗ отмечено, что из года в год во всём мире появляется на свет свыше 7 миллионов детей с врождёнными и генетическими патологиями. Одним из причин которых, являются гемолитические анемии наследственной этиологии. Согласно публикациям зарубежных авторов, отмечается, что примерно от 1,5 до 5% жителей земного шара считаются носителями аномального гемоглобинового гена. Предполагается, что каждый год во всём мире около 9 миллионов женщин, которые являются носителями талассемии беременеют и 1,3 миллиона случаев находятся в зоне повышенного риска развития тяжёлых форм талассемии. По мировым данным статистики, каждый год рождается около 330 000 младенцев с дефектным гемоглобином, из данного числа на долю талассемии приходится 30%, а серповидно-клеточную анемию 70% соответственно. Среди причин летального исхода у детей до 5 лет, на долю гемоглобинопатий приходится около 3,4% во всём мире, а в Африке - 6,4%. [39, с. 70-75; 65, с. 63-68; 126, р. 102619; 127, р. 1211-1259; 130, р. 361-374].

Забегая в исторические данные авторами отмечено, что в 1925 году впервые учёными Cooley и Lee среди детей описали заболевание, где выявили анемию, увеличение размеров селезёнки и изменения со стороны костной системы. Данный недуг чаще прослеживали в регионах Средиземноморского края, с чем связано название заболевания «талассемия» (от греческого слова *Thalassa* – означает «море», *haima* – «кровь»), кроме того, была известна как анемия «средиземноморского побережья», «болезнь Кули». Вслед за этим на протяжении того же года, ряд учёных Rietti, а впоследствии чуть позже Greppi, Micheli описали случаи развития лёгкой формы талассемии. После описания данных случаев, спустя 15 лет на основе опубликованных в то время научных работ, авторами была разработана теория о том, что заболевание передаётся по наследству. Вместе с этим были предложены такие понятия, как гетеро- и гомозиготное состояние, которые соответствовали лёгкой и тяжёлой форме талассемии. Так в дальнейшем с накоплением знаний о строении гемоглобина в 1957 году Itano, а через 2 года Ingram и Stretton выдвинули гипотезу о том, что, принимая во внимание синтез какой полипептидной цепи гемоглобина нарушена, выделили альфа- и бета формы данного заболевания. Данная гипотеза была подтверждена публикациями работ учёных, которые были посвящены клиническим проявлениям этой патологии. [55, 102, e2017018; 146, p. 2310-2324; 190, p. 1291].

Основываясь на сведениях зарубежных и отечественных авторов, длительный период времени главными зонами распространения гемоглобинопатий считались так называемые страны «малярийного пояса». Это регионы тропической Африки, страны Средиземноморья, Закавказья, Юго-Восточной и Центральной Азии. Между тем авторами отмечено, что 60% случаев серповидно-клеточной анемии во всём мире выявлено в африканских странах, а β -талассемия чаще встречалась у жителей стран Средиземноморского края, Закавказья, Индии, Центральной Азии, а α -талассемия у населения Юго-Восточной Азии. Причём глобально доля

носителей аномального гена талассемии больше, по сравнению с СКА, однако из-за высокой частотности патологического гена СКА в ряде стран количество больных с данной патологией выше, чем с талассемией. [32, с. 89-97; 33, с. 149-153; 81, с. 242-247; 104, р. 692-703; 125, р. 747-754; 126, р. 102619; 146, р. 2310-2324; 180, р. 322-337; 182, р. 727-743; 85, р.367-376; 200, р. 27-32, 178, р 527-541].

Наибольшее число талассемии зарегистрировано в Республике Азербайджан. В публикациях Алиевой К.А. и соавторов (2022) отмечается: «β-талассемия представляет особый интерес для населения Азербайджана, где частота его самая высокая по сравнению с другими наследственными болезнями и в некоторых регионах достигает 15-20% гетерозиготного носительства. Ежегодно в республике рождается около 200 новорожденных с гомозиготной β-талассемией». [1, с. 6].

По сведениям Науаа М. Alhuthali. et. al. (2023) показано, что соотношение СКА и талассемии в Саудовской Аравии на 1000 человек составляет 49,6 и 13,6 соответственно. При добрачном скрининге в г. Мекке выявлено 6,3% носителей дефектного альфа-глобинового гена, однако в зависимости от региона Саудовской Аравии данный показатель варьировал от 0,4% до 5,9%. [152, р. 2-8; 87, р. 1532-1537].

В Корее местными учёными было проведено сравнительная эпидемиологическая характеристика НГА у детей за периоды с 1997-2006 гг. и с 2007-2016 т.е за одно десятилетие. За период 1997-2006 было выявлено 333 случая НГА у детей, из которых долю мембранопатий составили 81,7%, гемоглинопатии 4,2% и энзимопатии 2,1% соответственно. Данные показатели через 10 лет были следующими: зарегистрировано 369 больных детей с НГА, на долю мембранопатий пришлось 71,3%, гемоглинопатий 16,0% и энзимопатий 6,2%, по результатам видно, что за десятилетие увеличилось частота патологий гемоглибина и ферментов в красных кровяных тельцах. При сборе анамнеза у матерей с гемоглинопатиями было

установлено, что они были иммигрантками из стран Юго-Восточной Азии, по мнению авторов данный факт повлиял на значительный рост данной патологии. [119, p. 279; 169, p. 17-22].

По данным Pratik Singh et. al. (2023 г.) при переписи жителей Индии за 2011 год выявлено 42 млн носителей аномального бета-глобинового гена на 1,21 млрд человек, что составляет от 3% до 4%. Авторами установлено, что данная патология распространена во всем регионах Индии, однако больше всего на востоке и западе страны. По данным отчёта за 2016 год в Индии рождается приблизительно от 10000 до 15000 больных с гомозиготной талассемией, что соответствует 25% ГБТ, которая приходится исключительно на долю Индии. [107, p. 181-190].

Согласно данным научных исследований, на территории Российской Федерации гемоглобинопатии зарегистрированы в Дагестане и Поволжье, особенно у татар и башкир. В последние годы в связи с интенсивно нарастающей глобальной мобильностью, данная патология довольно широко распространилась в странах, для которых она не типична (Северная и Южная Америка, страны Европы на северо-западе, Австралии и некоторых регионах Российской Федерации). Таким образом, в Соединенных Штатах Америки подверглись риску развития СКА 10% жителей, а у населения стран Европы на северо-западной части риск развития дефектного гемоглобина варьирует от 2 до 9%. Между тем и в РФ увеличилось число данных больных, в частности в Москве и Санкт-Петербурге. Обобщая данные научных исследований, авторы отметили, что гемоглобинопатии являются проблемой глобального масштаба в сфере здравоохранения. [32, с. 89-97; 33, с. 149-153; 24, с. 22-26; 42, с. 1-4; 80, с. 104; 104, p. 692-703; 126, p. 102619; 183, p. 81-102; 184, p. 199-214].

Основываясь на клинические исследования, известно примерно до 20 врождённых патологий, связанных с нарушением обмена энзимов в красных кровяных клетках. Однако одним из более распространённых, которому

подвержены более 400 миллионов людей земного шара считается фермент пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы - дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. По эпидемиологическим данным авторов, дефицит Г-6-ФДГ чаще всего наблюдается у лиц, проживающих на территории Африки, Средиземноморья, Средней Азии, Латинской Америки, кроме того учёными предполагается, что дефицит данного фермента частично защищает организм от возбудителей малярии, так как его распространённость сопоставимо с географическим распространением этой инфекции. Около 10% населения мужского пола африканского и средиземноморского этнического происхождения в США страдают от дефицита Г-6-ФДГ. На территории Греции, Италии, а также Турции частота встречаемости колеблется в пределах от 2-20%, однако и в РФ детерминировано у 2% жителей. По данным N. A. Namali (2021) в Саудовской Аравии среди мужчин встречаемость дефицита данного фермента составляет 8,4%. [10, с. 77-80; 45, 40, с. 68-72; 58, с. 40-59; 99, р. 97-104; 120, р. 6648; 106, р. 7489-7494; 131, р. 287-295].

Учитывая порог активности, фермента Г-6-ФДГ специалистами ВОЗ акцентировано 5 типов, однако дефицитными состояниями считаются только три первых типа. При 1-ом и 2-ом типе порог активности фермента ниже 10%, однако первый характеризуется тяжёлым дефицитом с хронической анемией, а второй с эпизодами гемолитического криза. А при 3-ем типе данный порог больше 10% и меньше 60%, что соответствует умеренному дефициту, при котором гемолитические кризы провоцируют триггеры. [45].

Abdulaziz S. Alangari. et. al. (2023 г.) провели систематический обзор эпидемиологии дефицита фермента Г-6-ФДГ в арабских странах, авторами выявлено, что в Египте при обследовании 69 новорожденных детей с патологической желтухой, 14,4% имели дефицит Г-6-ФДГ, причём соотношение мальчиков и девочек было 2,3:1, кроме того в анамнезе наличие кровнородственного брака у родителей. Помимо этого, в исследованиях других учёных также отмечено, высокая частота Г-6-ФДГ в Египте, особенно

у детей мужского пола. В Ираке было обследовано 156 детей в возрасте до пяти лет, среди которых у 40% в семейном анамнезе обнаружили данное заболевание, а соотношение мальчиков и девочек составило 2:1. Исследования в Йемене у 400 детей, которые проживали в эндемичных по малярийной инфекции районах, частота данной патологии колебалась от 2,3% до 12,0%, причём у 12,1% по классификации ВОЗ был вариант типа 3, а у 2,3 тип 2. Таким образом авторы полагают, что в арабских странах высокому риску развития этой патологии подвержены лица мужского пола, дети с семейным анамнезом дефицита данного энзима и от пар состоящих в кровнородственном браке. [120, p. 6648; 163, e034079; 165, p. 362-365].

По эпидемиологическим данным, среди генетических дефектов, связанных со строением эритроцитарной мембраны, наиболее распространённой, по мнению многих авторов считается наследственный микросфероцитоз, который чаще всего встречается у жителей северных стран Европы с частотой 1 на 2500 человек, а в Соединённых Штатах Америки этот показатель меньше 1 на 5000 человек. В странах Азии на южной и восточной частях и Африке наследственный микросфероцитоз встречается меньше. [29, с. 65-72; 72, с. 139-145; 177, p. 669-675].

В доступной литературе имеются исследования посвящённые качеству жизни больных с талассемией. По мнению авторов, такие факторы, как хроническая боль, спленэктомия, постоянная слабость, непереносимость физических нагрузок приводили к ограничению социального и физического функционирование в обществе, а также способствовали ухудшению качества жизни у данной категории больных. Исследование проведённое Erhan Yengil. et. al. (2014) в Турции показало, что постоянная депрессия и тревога у такой категории больных способствует не только ухудшению их качества жизни, а также оказывает негативное влияние на физический и психический компоненты качества жизни лиц, которые осуществляют уход за ними. [164, p.

379-382; 84, p. 887-895; 88, p. 82-96; 93, p. 2165-2172; 123, p. 179-197; 132, p. 59; 179, p. 1026-1040].

На основе многочисленных клинических исследований установлено, что от степени тяжести повреждённого гена, клинические проявления гемолитических анемий наследственного происхождения могут варьировать от бессимптомного течения до тяжёлых форм анемий. Кроме того доказано, что объединяющей чертой всех форм гемолитических анемий наследственного характера является несвоевременный гемолиз красных кровяных телец (менее 100-120 суток). Доказано, что клинические проявления при НГА складываются из триады симптомов, таких как анемия, гипербилирубинемия, спленомегалия. Кроме того установлено, что при гемолитических анемиях наследственного происхождения с одной стороны постоянная гипоксия, а с другой стороны перегрузка организма железом, оказывают негативное воздействие на функционирование многих органов и систем, что сказывается не только на качестве, но и на продолжительность жизни больных. [99, p. 97-104; 106, p. 7489-7494; 109, p. 215; 153, p. 47-52; 156, p. 880752; 183, p. 81-102; 184, p. 199-214; 189, p. 2826-2835; 168, p. 931-937].

Данные зарубежных и отечественных учёных по эпидемиологии НГА показали, что территория Республики Таджикистан также входит в категорию стран, где данная патология распространена. [24, с. 22-26; 40, с. 68-72; 74, с.116; 126, p. 102619; 184, p. 199-214].

Таким образом, обзор доступной литературы показал, что ЖДА лидирует по распространённости по сравнению с НГА, невзирая на относительную лёгкость в постановке диагноза и терапии. Однако обе патологии играют значимую роль в формировании физического и полового развития среди населения детского возраста, сказываются на их качестве и длительности жизни, вместе с тем чаще встречаются в развивающихся странах, что делает изучение этих заболеваний особенно важным. Также стоит

отметить, что наиболее уязвимой категорией населения к данным заболеваниям считается детское население.

1.2. Комплексная оценка и значимость легочного дыхания, кислотно-основного состояния крови, а также процессов свободно-радикального окисления и антиоксидантной защиты организма в поддержании гомеостаза у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями.

Термин «гомеостазис» впервые зародился в литературе в начале XX века и был предложен американским физиологом Уолтером Кенноном. Однако до него, в конце XIX века французским эндокринологом Клодом Бернаром была сформулирована идея о постоянстве и значимости внутренней среды организма, а также её роль в развитии прогресса в медицине и биологии. На основе многочисленных исследований учёными установлено, что для гомеостаза присуще конкретные переменные величины, при поддержании их организмом в установленных оптимальных значениях, они способствуют нормальному функционированию органов и систем. Учитывая диапазон отклонения от заданных значений организма, переменные величины делят на жёсткие (значение водородного показателя, осмотическое и онкотическое давление, ионный и газовый состав крови) и пластичные (значения объёма ОЦК, уровень гемоглобина, количество красных кровяных клеток, гематокрит, СОЭ). [67, с. 101-103; 18, с. 132-141; 35, с. 45-58; 37, с. 384-389; 129, р. 301-317; 100].

Общеизвестно, что именно кровь помогает обеспечивать гармоничную работу вышеперечисленных величин, обеспечивая их транспорт, метаболизм и экскрецию. Доказано, что ключевой функцией гемоглобина является доставка кислорода ко всем тканям и органам, стоит подчеркнуть, что в 1-ой красной кровяной клетке содержится около 400 млн молекул гемоглобина и 1 молекула гемоглобина транспортирует 4 молекулы кислорода. [71, с. 40-42; 83, р. 58; 117, р. 1708; 149, 170, р. 655].

Патофизиологическими исследованиями учёных доказано, что функционирование механизмов КОС обеспечивается работой буферных систем организма таких как, бикарбонатный, фосфатный, протеиновый и гемоглобиновый, наряду с этими участвуют также лёгкие и почки. Среди них наиболее мощной считается гемоглобиновый буфер, составляющий 75% от всей буферной ёмкости, кроме того, доказана его роль в поддержании гомеостаза водородного показателя крови, а также обеспечение организма кислородом и экскреция углекислого газа через лёгкие. Изучение механизмов регуляции кислотно-основного баланса крови представляет собой важнейший аспект оценки гомеостаза организма. Поскольку при смещении водородного показателя от нормальных значений, наблюдается расстройство метаболизма различных ферментов, что способствует уменьшению синтеза АТФ и соответственно приводит к дефициту энергии в клетках. Учитывая, что транспорт электролитов реализуется с затратой энергии, его недостаток содействует дисбалансу ионного состава крови, в частности нарушается работа натрий-калиевого насоса в клетках и межклеточной жидкости. Так как влияет на проницаемость эритроцитарной мембраны и осмотическую резистентность клеток крови, способствуя тем самым дисфункции органов и систем организма. Установлено, что баланс «+» заряжённых ионов водорода и «-» заряжённых ионов гидроксильных групп отражает интенсивность протекания окислительно-восстановительных реакций, обеспечивает активность ферментов, образование и распад протеинов, липидов, углеводов, проницаемость биологических мембран и другие процессы, благодаря чему обеспечивается жизнь в клетках и целого организма. Согласно мнению специалистов Национального Комитета Клинических Лабораторных Стандартов NCCLS (в настоящее время CLSI, Институт клинических лабораторных стандартов США), определение кислотно-основного баланса представляет собой важный метод комплексной оценки тяжести текущего заболевания и адаптации лечебных мероприятий к индивидуальным особенностям пациента. Выше было отмечено, что водородный показатель

крови относится к жёстким переменным величинам, так учёными доказано, что сдвиг данного показателя на одну десятую (0,1) от референсных значений вызывает выраженные расстройства респираторно - сердечной системы, а при сдвиге больше трёх десятых (0,3) детерминирует летальный исход клеток и организма в целом. [31, с. 16-20; 34, с. 20-26; 35, с. 45-58; 37, с. 384-389; 73, с. 121-125; 89, р. 1-6; 176, с. 396-401].

Клинические исследования ряда учёных установили, что нарушение гомеостаза феррума также негативно воздействует на организм, причём при ЖДА обусловлено развитием сидеропенического синдрома, а при НГА перегрузкой организма феррумом и гипербилирубинемией, способствуя дисфункции внутренних органов. В зависимости от того, на сколько варьирует концентрация гемоглобина и железа в организме у детей при данных патологиях, эти показатели отражают степень выраженности нарушений КОС, газового и электролитного состава крови, от которых зависит тяжесть течения заболевания. Из вышесказанного следует, что у больных с гемолитическими анемиями наследственного происхождения и железодефицитной анемией исследования газового, электролитного и кислотно-основного гомеостаза крови являются важнейшими показателями, требующими своевременного устранения.

Как уже отмечалось ранее, лёгкие являются одним из ключевых органов, участвующих в поддержании гомеостаза внутренней среды организма, в условиях постоянно меняющейся внешней среды, обеспечивая оптимальный газообмен между кровью и атмосферным воздухом. Доказано, что этот процесс реализуется благодаря принципиально необходимым и взаимосвязанным процессам вентиляции, диффузии и перфузии, которые являются этапами внешнего (легочного) дыхания. Таким образом, вследствие вентиляции происходит перемещение воздуха в лёгкие и из них, а диффузия кислорода и углекислого газа осуществляется через альвеолярно-капиллярную мембрану без расхода энергии по закону диффузии. Стоит подметить, что, если альвеолы будут перфузироваться кровью достаточно, в

них реализуется газообмен. [34, с. 20-26; 35, с. 45-58; 37, с. 384-389; 38, с. 422-432; 73, с. 121-125].

В научных трудах ряда авторов установлено, что для реализации нормальной вентиляции в альвеолах необходимо: а) беспрепятственное прохождение воздуха по респираторному тракту; б) наличие достаточной площади альвеол для обмена газов. В соответствии с этим выделяют обструктивный и рестриктивный тип вентиляционных нарушений, а также их сочетание (смешанный тип). [23, с. 8-16; 27, с. 8-15; 36, с. 39-44; 75, с. 62].

По данным ряда авторов довольно частой причиной летального исхода при НГА являются легочные осложнения. [172, р. 181-195]. Sherif Ahmad Eissa et. al. (2016) в своих исследованиях ФВД у детей-астматиков с ЖДА и детей-астматиков без ЖДА выявили, что у детей с ЖДА показатели спирографии были статистически ниже, по сравнению с детьми без ЖДА, по мнению авторов это связано со снижением уровня гемоглобина, приводящий к слабости работ мышц дыхательной системы. [139, р.733-737]. Так в работах Zahra Imanizade et. al. (2019) отметили, что микроцитарные анемии влияют на параметры спирографии и могут помочь прогнозировать развития осложнений со стороны органов дыхания. [136, р. 1-6].

Исходя из вышеизложенного, исследование легочного дыхания является значимым предвестником для проведения своевременной терапии, во избежания развития осложнений со стороны респираторной системы у пациентов с указанной патологией.

В ходе многочисленных исследований обнаружено, что кислород употребляется и утилизируется в организме тремя способами. В первом случае в результате митохондриального окисления расходуется 90-95% кислорода, который является основным путём синтеза энергии (АТФ). При микросомальном окислении расходуется 5-10% кислорода на обезвреживание токсинов, наряду с этим идёт на выработку различных веществ (холестерола, желчных кислот, стероидных гормонов и т.д). В результате последнего происходит образование так называемых радикальных форм кислорода, как

супероксид-анион, гидроксильный и гидропероксидный радикалы, где расходуется от 2 до 5% употребляемого клеткой кислорода. Стоит отметить, что в литературе имеются немало данных о том, что они участвуют в стимуляции некоторых транскрипционных протеидов, индуцирующих экспрессию генов и в активации иммунокомпетентных клеток, а также принимают участие в синтезе ряда ферментов и регуляции ионного транспорта. Установлено, что АФК синтезируются постоянно клетками организма и считаются продуктами нормального метаболизма лишь в малых концентрациях, по причине высокой реактивности и потенциальной токсичности, обеспечивая тем самым гомеостаз и жизнедеятельность клеток. Если концентрация радикальных форм кислорода превышает физиологические значения, благодаря своей химической структуре они легко могут вступать в реакции с протеидами, липидами и нуклеиновыми кислотами клеточных мембран приводя к их дисфункции. Одним из серьёзных последствий чрезмерного образования АФК, вызывающая высокую настороженность, считается активация процесса перекисного окисления липидов выше физиологических значений. [16, с. 15-22; 61, с. 4-17; 78, с. 466-485; 113, р. 36; 185, р. 46-42; 147, р. 1-11].

Известно, что при физиологической норме в организме регулярно осуществляются реакции перекисного окисления липидов в контролируемом объёме, тем самым регулируя функцию биологических мембран, а также процессы пролиферации и апоптоза в клетках организма. Установлено, что наиболее чувствительными к действию свободно-радикального окисления являются полиненасыщенные жирные кислоты, составляющие фосфолипидную и гликолипидную части клеточных мембран. Кроме того, ПНЖК считаются лучшим субстратом для интенсификации липопероксидации благодаря своей химической структуре. [147, р. 1-11; 173, р. 837926; 191, р. 1291; 199, р. 402].

Согласно данным научных исследований, установлено, что нехарактерными причинами стимуляции процессов липопероксидации при

заболеваниях не- и инфекционной этиологии могут служить стресс, ишемия, активация симпатoadреналовой системы, а также гипоксия различного происхождения. В публикациях ряда авторов отмечено, что степень выраженности ацидоза и гипоксии отражает характер образовавшихся свободных радикалов, так при умеренном ацидозе образуется супероксидный анион-радикал, при значительном снижении рН образуется более токсичный гидроксильный радикал. Наряду с этим учёными выявлено, что среди металлов с переменной валентностью в реакциях окислительно-восстановительного характера ключевое место отводится железу, так как он является значимым компонентом многих ферментов, участвующих в этих реакциях. Автором отмечено, что учитывая уровень напряжения кислорода в крови, а также степень ацидоза, ионы феррума способны катализировать реакции с супероксид анион-радикалом и перекисью водорода, превращая их в более реактивные и токсичные формы посредством реакции Фентона и Хабера Вейсса, особенно индуцируя гидроксильные радикалы. [185, p. 46-42; 199, p. 402; 16, с. 15-22; 50, с. 125-137; 51, с. 26-37; 54, с. 52-61].

По литературным данным первичные продукты ПОЛ считаются гидроперекиси липидов и диеновые конъюгаты, которые по своей химической природе не устойчивые соединения и при связывании с кислородом образуют вторичные продукты - кетодиены и сопряжённые триены. Продукты поликонденсации и полимеризации липидов – шиффовы основания, а также продукты, вступающие в реакцию с тиобарбитуровой кислотой (малоновый диальдегид), считаются продуктами окисления ПНЖК. [16, с. 15-22; 51, с. 26-37; 82, p. 21; 185, p. 46-42; 191, p. 1291; 199, p. 402].

По данным Khalid I. Elsayh. et. al (2014) обнаружено положительная корреляция между уровнем ферритина и МДА, а также подмечено, что у больных с большой талассемией после спленэктомии и больных, имеющих осложнения, значения указанных показателей выше по сравнению с пациентами без спленэктомии. Авторы высказали мнение о том, что уровень МДА может служить предиктором окислительного стресса, а также

прогнозировать развитие осложнений. Однако согласно данным Tubagus D. A. et. al (2021) отмечено, что существенной разницы в уровнях МДА и маркеров перегрузки железа не выявлено у пациентов с талассемией до и после переливания, хотя известно, что гемотрансфузии увеличивают перегрузку организма железом. [133, p. 536-545; 96, p. 6455-6462].

Важно отметить, что благодаря работе антиокислительной системе, ключевыми звеньями, которой считаются противокислительные соединения, умеющие замедлять, снижать интенсивность СРО вследствие размена собственного гидрогенного иона на ион свободного кислородного радикала. АОС представлена низкомолекулярными органическими соединениями и антиокислителями ферментами. Специфическими антиоксидантными энзимами являются супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза и глутатионпероксидаза. Известно, что данные соединения обладают антирадикальным действием, так как преобразуют токсичные радикалы в нейтральные соединения. Энзимы-антиокислители характеризуются тем, что обладают высокой избирательностью, действуя на конкретный радикал; имеют специфическую клеточную и органную локализацию; из-за того, что обладают большой молекулярной массой работают внутри клетки, а также в качестве стабилизаторов используют ряд металлов, в основном медь, цинк, марганец, железо. В организме каждая клетка обладает собственным механизмом защиты от окислителей, так в нормальных условиях эритроциты получают защиту благодаря восстановленной форме глутатиона, синтезируемая в пентозофосфатном пути, опосредованного активностью фермента глюкозы-6-фосфогидрогеназы. [147, p. 1-11; 191, p. 1291; 82, p. 21; 137, p. 1353; 167, p. 967].

Аскорбиновая кислота наряду с токоферолом, каротином, ликопином, флавоноидами, относится к низкомолекулярным антиоксидантам неэнзимного происхождения. Она обладает способностью эффективно улавливать и нейтрализовать свободные радикалы, наряду с этим обладает свойством восстанавливать трёхвалентное железо в двухвалентное, благодаря своей

химической природе. Важно отметить, что трёхвалентное железо плохо усваивается организмом и может инициировать перекисное окисление липидов. [16, с. 15-22; 51, с. 26-37; 147, р. 1-11; 137, р. 1353].

Считается, что сиаловые кислоты являются маркёрами деструкции клеточных мембран, по причине того, что входят в состав гликопротеидов, которые являются рецепторными белками эритроцитарных мембран. СК в основном представлены в виде N-ацетилнейраминовых кислот, обеспечивающие отрицательный заряд на поверхности клеточных мембран. Согласно данным литературных источников, этот заряд обуславливает взаимодействие СК на клеточном и молекулярном уровнях, влияющие на иммунные реакции, на восприимчивость рецепторов. Наряду с этим доказано, что от уровня сиаловых кислот зависит старение эритроцита. Также они влияют на структурные и функциональные свойства красных клеток крови. [15, с. 123-124; 131, р. 287-295; 171, р. 294-301].

Исходя из вышеизложенного, обзор доступной литературы показал, что данные касательно состояния легочного дыхания и некоторых аспектов гомеостаза у детей при гемолитических анемиях наследственного происхождения и железодефицитной анемии единичны и противоречивы, больше посвящены иммунному гомеостазу. Принимая во внимание вышеизложенное, а также учитывая значимость расстройства легочного дыхания, изменение параметров кислотно-основного, газового, электролитного состояний, наряду с этим нарушение баланса ПОЛ и АОС, дисфункцию вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ) в патогенезе развития анемий (ЖДА и НГА), данные вопросы требуют дальнейшего скрупулёзного, научного исследования.

ГЛАВА 2. Материалы и методы исследование.

2.1. Общая характеристика научно-клинической работы и дизайн исследования.

Комплексное исследование, проведённое в 2021 - 2024 годах на базе кафедры детских болезней № 2 ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» и гематологическом отделении детского возраста ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», включало оценку функциональных характеристик внешнего дыхания и показателей неиммунной концепции гомеостаза у детей, имеющих железодефицитную и наследственные формы гемолитических анемий.

В контексте достижения цели и решения задач исследования проведено клиничко-лабораторное обследование 130 детей в возрасте от 3 до 17 лет, госпитализированных по поводу анемии и нуждавшихся в стационарном лечении. Из общего количества обследованных детей по поводу анемии с ЖДА было 66 (50,8%), а с НГА 64 (49,2%) больных. Из числа 66 больных с ЖДА, было 29 (43,9%) мальчиков и 37 (56,1%) девочек, а среди 64 пациентов с НГА 36 (56,3%) и 28 (43,8%) соответственно (рисунок 2.1.).

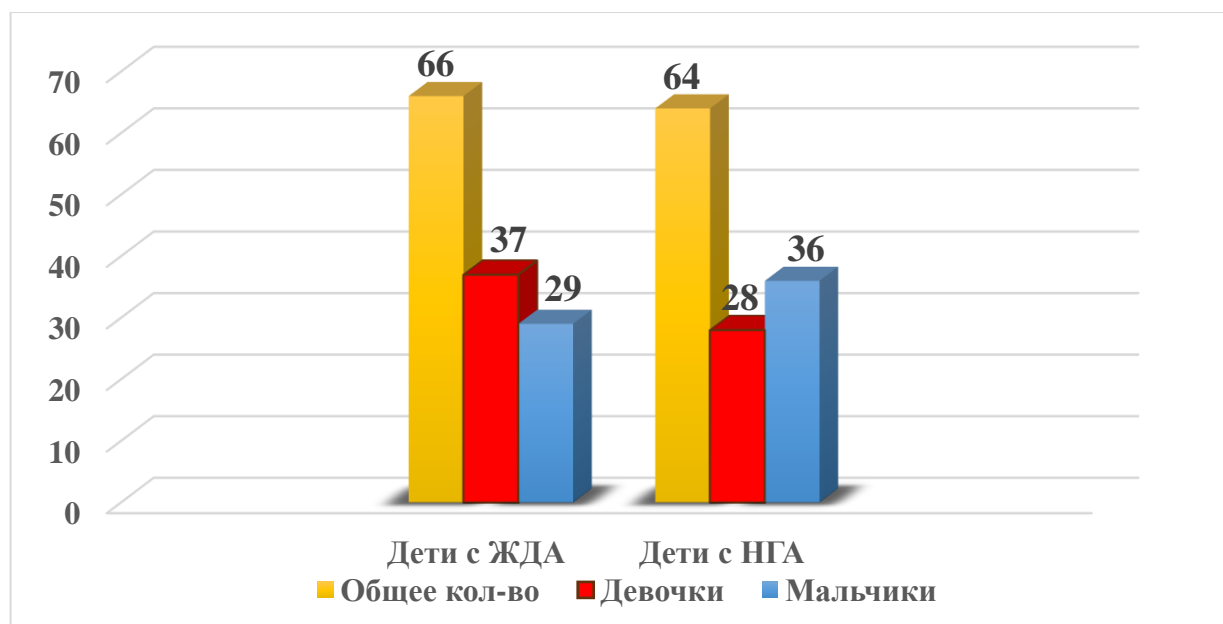


Рисунок 2.1 - Распределение больных по виду анемии и гендерному признаку

Выставление диагноза базировалось на данных анамнеза жизни ребёнка, текущего заболевания, клинической картины, а также результатах

лабораторных и инструментальных исследований, информация о которых была зафиксирована в историях болезни (медицинская форма №096) пациентов указанного лечебного учреждения. Во время сбора анамнеза у обследуемых пациентов особое внимание было уделено социально-экономическим и материально-бытовым обстоятельствам жизни детей (место жительства, уровень образования родителей, уровень обеспеченности и характер питания в семье). Кроме того, учитывались такие факторы как близкородственный брак, наличие в семье болезней, связанных с системой кроветворения (анемии различного генеза), а более пристальное внимание было обращено к питанию ребёнка, перенесённым им заболеваниями. С целью оценки физического развития у наблюдаемых детей провели антропометрию с использованием стандартов, предложенных ВОЗ (WHO Child Growth Standards 2006 г.). Для внедрения и исключения в основную категорию наблюдаемых детей критерии были следующими (таблица 2.1.).

Таблица 2.1 - Критерии отбора наблюдаемых детей для исследования.

Группа	Критерии включения	Критерии исключения
Для ЖДА	Снижение уровня Hb, эритроцитов, сывороточного железа, специфические клинические проявления.	Нормальный уровень Hb, эритроцитов, сывороточного железа, наличие хронических, аутоиммунных и инфекционных заболеваний.
Для НГА	Снижение уровня Hb, эритроцитов, нормальный уровень сывороточного железа, врожденные гемолитические анемии, характерные клинические проявления.	Нормальный уровень Hb, эритроцитов, снижение количества сывороточного железа, приобретённые (иммунные) гемолитические анемии, наличие инфекционных, хронических и аутоиммунных заболеваний.
Контрольная Группа	Здоровые дети с отсутствием клиничко-лабораторных признаков анемии.	Дети, отстающие в психомоторном и физическом развитии, наличие хронических, аутоиммунных и инфекционных болезней.

В контрольную группу вошли 30 здоровых детей, соответствующих с клиническими группами по гендерным и возрастным аспектам. Отсутствие анемии было подтверждено клинико-лабораторными данными, отраженными в амбулаторных картах (медицинская форма №024) детей, состоящих на учёте по месту жительства в ГУ Городского Медицинского Центра здоровья №3 Республики Таджикистан.

Данное исследование проведено согласно рекомендациям, предписанными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г, с внесением дополнений в 2011г.) и в соответствии с принципами надлежащих клинических испытаний (GSP). Исследование проводилось по добровольному и письменно полученному согласию родителей, которые были предварительно ознакомлены с предстоящими процедурами.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Изучение параметров функции внешнего дыхания у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями.

Исследование ФВД проводилась (детям старше 5 лет) в Государственном учреждении «Республиканский научно-клинический центр педиатрии и детской хирургии» при Министерстве здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан с использованием компьютерного спирометра пневмотахометрического типа на основе трубки Лиллии фирмы «Нейрософт» «Спиро-спектр». Для анализа использовались следующие объёмно-скоростные параметры дыхания: ЖЕЛ (VC) - Жизненная ёмкость лёгких, РОвд (IRV) - Резервный объём вдоха, РОвыд (ERV) - Резервный объём выдоха, ДО (TV) - Дыхательный объём, ФЖЕЛ (FVC) - Форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ (FEV₁) - Объём форсированного выдоха за 1 секунду, Соотношение ОФВ₁/ ФЖЕЛ (FEV₁/FVC), СОС_{25-75%} (FEF_{25-75%}) – средняя объемная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25% и 75% ФЖЕЛ, ПСВ (PEF) – пиковая скорость выдоха, МОС_{25%} (MEF_{25%}) и МОС_{50%} (MEF_{50%}) -

Максимальные скорости выдоха на уровне 25, и 50% ФЖЕЛ. Методика исследования соответствовала современным стандартам, утверждённым Российским респираторным обществом (2021), и адаптирована для выполнения у детей младшего возраста с учётом особенностей их физиологии дыхательной системы. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с системой должных величин Klement и GLI-2012 (Global Lung Function Initiative). Спирометрию проводили в положении сидя, с обязательным использованием зажима для носа и тщательным контролем герметичности манёвров. Исследование включало как спокойное дыхание, так и форсированные дыхательные манёвры, обеспечивая возможность выявления обструктивных, рестриктивных и смешанных нарушений вентиляции.

2.2.2 Исследование кислотно-основного и электролитного состояния крови у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями.

Оценка кислотно-основного и электролитного баланса крови (pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- , pH, BE, Ca^{2+} , K^+ , Na^+ , P) выполнялось в лаборатории ГУ НМЦ РТ «Шифобахш», с использованием анализатора «Convergys liquical Analyzer (BG)» (Convergent Technologies, Germany). Биологическим материалом служила артериализированная капиллярная кровь, взятая из разогретого пальца (КОС) и мочки уха (pCO_2) гепаринизированными шприцами.

Уровень насыщенности крови кислородом, а также частоту сердечных сокращений определяли методом пульсовой оксиметрии с помощью портативного пульсоксиметра немецкого производства Riester ri-fox.

2.2.3. Определение интенсификации перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями.

Определение показателей окислительно-антиоксидантного статуса было проведено на базе лаборатории кафедры биохимии ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино».

Уровень малонового диальдегида определяли по методике И.Д. Стальной с использованием 2-тиобарбитуровой кислоты. При нагревании эта кислота взаимодействует с МДА, образуя окрашенное соединение триметинового ряда, характеризующееся пиком оптического поглощения на длине волны 532 нм. Полученные значения выражались в микромолях на литр.

Степень активности энзимного антиоксиданта СОД оценивалась методом R. Fried (1975). Основа метода: - способность фермента, подавлять восстановление бесцветных тетразолиевых солей (ТНС) в условиях образования супероксид-анионов. Результаты представлялись в единицах активности на миллилитр (Ед/мл).

Содержание аскорбиновой кислоты определялось методом восстановления 2,6 – дихлорфенолиндофенола (метод титрования). Концентрация рассчитывалась в миллимолях на литр.

Уровень сиаловых кислот определили количественным фотометрическим методом, принцип которого в следующем: в кислой среде с гидролизующим реагентом при нагревании сыворотки происходит отделение СК, после осаждения белков оставшиеся в супернатанте СК вступают в реакцию с цветообразующим реагентом, формируя окрашенные соединения. Интенсивность окраски соответствует содержанию СК в исследуемом растворе. Результаты выражались в миллимолях на литр.

2.2.4 Определение уровня вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ) в сыворотке у детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями.

В НИИ фундаментальной медицины ГОУ “ТГМУ им. Абуали ибни Сино” на базе лаборатории культивирования стволовых клеток, воды и крови проведено исследование концентрации вторичных модуляторов (цАМФ и цГМФ) в сыворотке крови. Для анализа использовали метод иммуноферментного определения (ELISA) с набором китайской компании SUNLONG BIOTECH, (Ханчжоу, Китай).

Методика проведения анализа: Сыворотку крови (0,1 мл) получали после центрифугирования цельного образца крови (0,5 мл), взятого из локтевой вены и выдержанного при комнатной температуре в течение 20 мин, на скорости 2000-3000 об/мин. Процедура включала 10 этапов, среди которых разбавление буфера в сыворотке, промывка, инкубация и добавление стоп-раствора до смены окраски с жёлтой на синюю. Измерение оптической плотности проводилось с помощью спектрофотометра **Stat Fax 2100** на длине волны 450 нм.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования.

Статистическую обработку полученных результатов осуществили с применением программного обеспечения Statistica версии 13.5 (TIBCO Software Inc., США). До начала статистического анализа выполнялась проверка нормальности распределения вариационных рядов по критерию Шапиро-Уилка. Анализ вариационных рядов, в которых отсутствовало нормальное распределение проводили по непараметрическим параметрам, представляя данные в виде медианы с нижним и верхним квартилями (Me [Q1; Q3]), а при нормальном распределении - в виде средних значений со стандартным отклонением ($M \pm SD$). Анализ вариационных рядов с нормальным распределением осуществлялся с применением дисперсионного анализа (ANOVA), дополненного апостериорной (post-hoc) оценкой по методу Тьюки. Для рядов с ненормальным распределением использовался непараметрический критерий Крускала-Уоллиса с последующим post-hoc тестом Данна. При сравнении показателей до и после терапии применяли критерий Стьюдента для зависимых выборок в случае нормального распределения и критерий Вилкоксона - при его отсутствии. Анализ корреляционных зависимостей проводился с использованием коэффициента Пирсона; степень выраженности связей определялась на основе шкалы Чеддока. Выявленные вариации и корреляции считались статистически значимыми при уровне $\alpha = 0,05$. Для критериев Тьюки и Данна уровень

статистической значимости определялся поправкой Бонферрони в зависимости от степени свободы: чаще всего на уровне $\alpha = 0,0125$ и $\alpha = 0,017$.

2.4. Клинико-anamнестические и лабораторные сведения о наблюдаемых больных с анемиями.

2.4.1. Клинико-anamнестическая характеристика и оценка изменений лабораторных данных у детей с железодефицитной анемией.

Анализ анамнестических сведений детей с ЖДА выявил, что 60,6% (40 детей) проживают в сельской местности, тогда как 39,4% (26 детей) – в условиях города. Наблюдения показали, что тяжёлая степень ЖДА диагностировалась у 27,2% детей из сельской местности и у 6,1% городских, а средняя степень заболевания - 24,2% и 12,1% соответственно. Лёгкая форма анемии, напротив, чаще выявлялась у городских детей 21,2%, по сравнению с сельскими 9,09%. Уровень образования матерей, чьи дети имели ЖДА, варьировался: 22,8% с высшим образованием, 27,3% со средним специальным, 34,8% со средним общим и 15,1% окончили 9 классов средней школы. При этом значительная часть женщин - 72,7% были домохозяйки. Согласно опросу, 45,1% матерей наблюдаемых детей, сами страдали от ЖДА. Также у 32,4% из них в акушерском анамнезе отмечено большое количество родов, а у 34,8% интервал между родами был незначительный один-полтора года. Кроме того, у 42,4% семей наблюдалось отсутствие постоянного трудоустройства у родителей, а у 40,9% детей отмечалась высокая степень скученности проживания в семье. Существенное внимание привлекло питание детей, страдающих данным заболеванием, по причине употребления нерационального, однообразного, малокалорийного питания (кроме того, многие довольно редко или почти, что не употребляли мясные продукты) в 66,6% случаев. Также особый интерес был уделён перенесённым соматическим заболеваниям у данной категории больных. Таким образом установлено, что данная категория больных перенесли со стороны органов дыхания (ОРИ (100%), бронхиты (84,8%), пневмонии (57,6%)), кроме того,

отмечали частые обострения тонзилофарингита (37,9%), со стороны органов пищеварения (гастроэнтероколиты (34,8%), а также глистные инвазии (50%)), со стороны почек (пиелонефриты (45,5%)). При распределении больных по возрастному признаку основную массу составили дети в возрасте от 12 до 17 лет - 25 (37,9%) больных. В возрастной группе 7 - 11 лет находились 23 ребёнка (34,8%), а в младшей - 3 - 6 лет – 18 детей (27,3%). Важно отметить, что в пубертатном возрасте установлено преобладание девочек-подростков над мальчиками-подростками, что вероятно, связано с началом менархе у подростков женского пола. Во всех исследуемых группах проводили оценку физического развития детей по таблице Z-скор. Основываясь на нормативные параметры данной таблицы, выявлено, что у 26 детей (39,4%) с дефицитом железа наблюдалось отставание в росте и массе тела. С учётом полученных клинико-лабораторных показателей была проведена классификация пациентов по степени выраженности анемии. (Рисунок 2.2.).

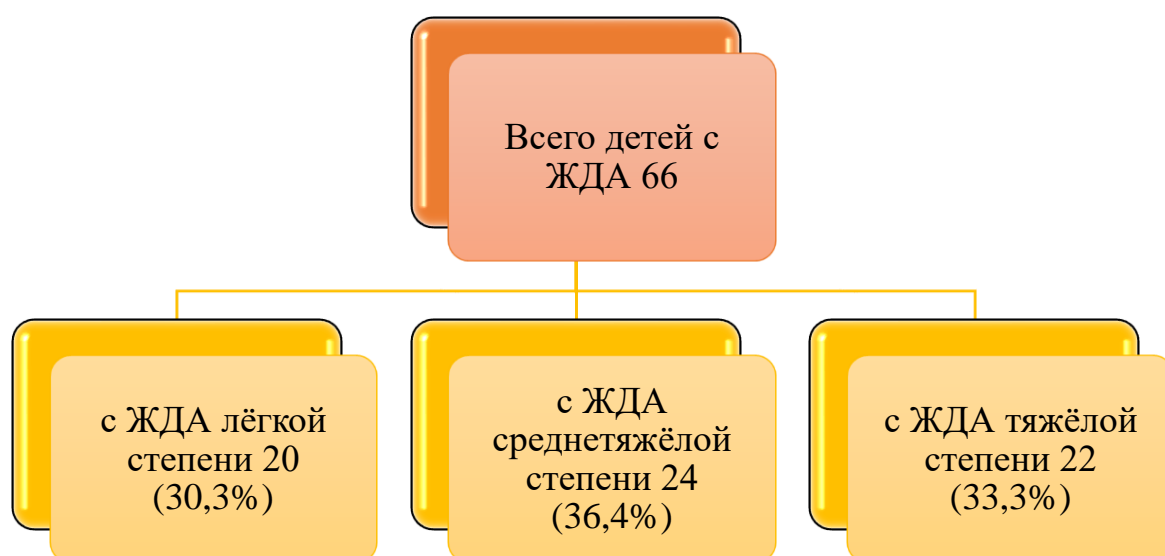


Рисунок 2.2 - Распределение больных в зависимости от степени тяжести анемии

Важно отметить, что с увеличением степени тяжести анемии клинические проявления анемического и сидеропенического синдромов становились более выраженными и отчётливыми. Анемический синдром

отмечался во всех группах у наблюдаемых детей, который чаще всего проявлялся: слабостью (95,4%), утомляемостью и снижением работоспособности (96,9%), ухудшением аппетита (90,8%), снижением концентрации внимания и ухудшением памяти (77,2%), раздражительностью (75,7%), головокружением (72,7%), мельканьем «мушек» перед глазами и шумом в ушах (71,2%), одышкой (69,6%), тахикардией и систолическим шумом функционального характера (66,6%), сонливостью (60,6%).

Сидеропенический синдром, у наблюдаемых детей проявлялся трофическими расстройствами, из-за дефицита ферросодержащих ферментов.

Со стороны кожных покровов и её придатков отмечали: сухость кожи (84,8%), дряблость и шелушение кожи (62,1%), истончение и ломкость волос (60,6%), выпадение волос (27,2%), уплощение (56,0%), расслаивание и ломкость (24,2%) ногтей. Со стороны слизистой ротовой полости: трещины и заеды в углах рта (22,7%), гингивиты (15,1%), стоматиты (12,1%), кариес зубов (30,3%), покраснение и атрофия сосочков языка (28,7%). Также нужно отметить, что из субъективных симптомов, выявили обонятельные и вкусовые расстройства у 37,8% обследованных больных, часть которых получали удовольствие от резких и чаще неприятных запахов (красителей, бензина, ацетона, лаков, строительных клеев, выхлопных газов автомобиля), а некоторые от поедания малосъедобных продуктов (глина, мел, песок, зубные пасты, сырые крупы, листья чая).

Результаты гемограммы обследованных детей показали изменения параметров красной крови. (Таблица 2.2). Наибольшее снижение гемоглобина 60,0 [52,0; 68,0], эритроцитов 2,0 [1,9; 2,0], MCV 53,0 [50,0; 55,0], MCH 15,0 [14,0; 16,0], MCHC 241,0 [240,0;243,0] и наибольшее увеличение RDW-CV 23,0 [22,0; 24,0] было у детей в группе с тяжёлой степенью анемии, что достоверно отличалось от контрольной группы ($p_1 < 0,001$). При средней степени анемии наблюдались умеренные изменения этих показателей, а у детей с лёгкой формой статистически значимых отличий от группы контроля не выявлено ($p_1 > 0,05$). Уровень ретикулоцитов не отличался между группами

($p > 0,05$). Данные изменения в гемограмме отражают развитие у этих больных микроцитарной гипохромной анемии, что типично для ЖДА.

Таблица 2.2 - Показатели красной крови детей с ЖДА до лечения (Me[Q1;Q3])

Параметры красной крови	Контрольная группа (n =30)	Железодефицитная анемия			P (df=3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =24)	Тяжёлая степень (n =22)	
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,0 [3,9; 4,1]	3,7 [3,7; 3,8] $p_1 = 0,021$	3,0 [2,7; 3,1] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,040$	2,0 [1,9; 2,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,031$	<0,001
Гемоглобин (г/л)	123,0 [120,0; 125,0]	109,0 [108,0; 110,5] $p_1 = 0,011$	83,0 [75,0; 87,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,049$	60,0 [52,0; 68,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,038$	<0,001
MCV (фл)	76,0 [75,0; 77,0]	71,5 [70,0; 72,0] $p_1 = 0,011$	66,0 [64,0; 68,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	53,0 [50,0; 55,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,032$	<0,001
MCH (пг)	26,5 [25,0; 27,0]	22,0 [21,0; 22,0] $p_1 = 0,010$	18,0 [18,0; 19,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	15,0 [14,0; 16,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,039$	<0,001
MCHC (г/л)	285,5 [280,0; 288,0]	270,0 [265,0; 272,0] $p_1 = 0,011$	251,0 [250,0; 252,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,048$	241,0 [240,0; 243,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,041$	<0,001
RDW-CV (%)	11,0 [11,0; 12,0]	15,0 [12,0; 16,0] $p_1 > 0,05$	16,0 [16,0; 20,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,037$	23,0 [22,0; 24,0] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,015$	<0,001
Ретикулоциты (%)	0,6 [0,6; 0,6]	0,6 [0,6; 0,6]	0,6 [0,6; 0,7]	0,6 [0,6; 0,8]	>0,05

Примечание: p – достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p_1 – статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой; p_2 – в сравнении с лёгкой формой ЖДА; p_3 – различия относительно группы с ЖДА средней степени тяжести (post-hoc – по критерию Данна).

В таблице 2.3 представлены значения основных биохимических показателей, так наименьшее содержание СЖ 3,3 [2,8; 3,9] и ФР 3,0 [2,4; 3,7]

были зафиксированы у детей с тяжёлой формой ЖДА. Эти показатели достоверно отличались от группы контроля СЖ 11,4 [9,9; 12,7], ФР 16,7 [14,8; 17,6], ($p_1 < 0,001$), а также от детей с лёгкой степенью анемии СЖ 7,7 [7,2; 8,1], ФР 6,8 [6,5; 6,9], ($p_2 < 0,001$). Что касается уровня общего билирубина, его значения не демонстрировали достоверных отличий между группами ($p > 0,05$).

Таблица 2.3 - Показатели СЖ, ФР, ОБЛ у детей с ЖДА до лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n =30)	Железодефицитная анемия			P (df =3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =24)	Тяжёлая степень (n =22)	
СЖ (мкмоль/л)	11,4 [9,9; 12,7]	7,7 [7,2; 8,1] $p_1 = 0,039$	6,2 [5,9; 6,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	3,3 [2,8; 3,9] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,030$	<0,001
ФР (мкг/л)	16,7 [14,8; 17,6]	6,8 [6,5; 6,9] $p_1 = 0,003$	6,2 [6,0; 6,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	3,0 [2,4; 3,7] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 = 0,013$	<0,001
ОБЛ (мкмоль/л)	10,5 [8,7; 12,4]	9,9 [8,3; 13,1]	11,2 [9,2; 13,6]	9,3 [7,9; 11,3]	>0,05

Примечание: p – уровень статистической значимости различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p_1 – статистически значимое отличие по сравнению с контрольной группой; p_2 – в сравнении с лёгкой формой ЖДА; p_3 – различия относительно группы с ЖДА средней степени тяжести (post-hoc – по критерию Данна).

Таким образом, по итогам лабораторных данных у наблюдаемых 3-й группы диагностирована железодефицитная гипохромная анемия тяжёлой степени, сопровождающаяся выраженным анизо - и пойкилоцитозом. У 2-й группы была выявлена железодефицитная гипохромная анемия среднетяжёлой степени с умеренными проявлениями изменений формы и размера эритроцитов. А у 1-й группы - железодефицитная гипохромная анемия лёгкой формы. При исследовании костного мозга у 43 больных с ЖДА выраженных патологических изменений не обнаружено, кроме умеренной гиперплазии красного ростка у 22 детей.

2.4.2. Клинико-анамнестическая характеристика и оценка изменений лабораторных данных у детей с наследственными гемолитическими анемиями.

По итогам исследования выявлено, что из общего количество диагностированных гемолитических анемий наследственного происхождения, большой процент составили больные с бета-талассемией 62,5%, (среди которых 26,5% были с гетерозиготной и 36% с гомозиготной формой талассемии). На втором месте по частоте встречаемости находились анемии, обусловленные дефицитом, энзима Г-6-ФДГ – 35,9% и лишь 1,6% случаев диагностирован наследственный микросфероцитоз. Опрос и анализ анамнестических сведений показал, что 30 (46,8%) больных от близкородственного брака, а у 34 (53,2%) пациентов либо в семье, либо родственники имели гемолитическую анемию наследственного происхождения. Принимая во внимание возраст обследованных больных, они были распределены следующим образом: в возрасте от 3-х до 6 лет было 14 (21,9%) человек, от 7 до 11 лет – 36 (56,3%) и от 12 до 17 лет - 14 (21,9%) больных соответственно. На основании клинико-лабораторных данных, пациенты с НГА были классифицированы по группам (Рисунок 2.3).

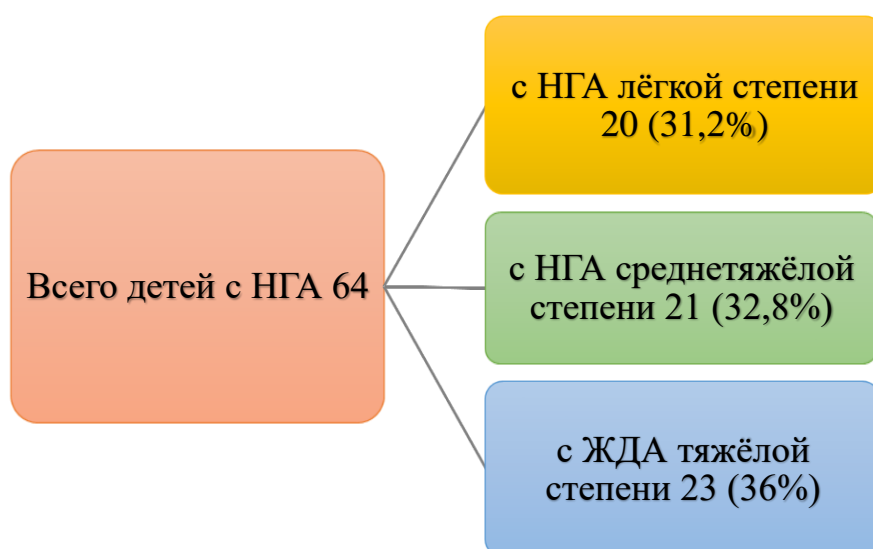


Рисунок 2.3 - Разделение больных в зависимости от степени анемии

Необходимо отметить, что в группу с анемией тяжёлой степени вошли больные с гомозиготной формой бета-талассемии. В категории со средней

тяжестью анемии были дети с гетерозиготной формой талассемии (58,9%) и нехваткой энзима Г-6-ФДГ (43,5%), а также больной с наследственным микросфероцитозом. Группу с анемией лёгкой формы составили 56,5% детей с дефицитом Г-6-ФДГ и с бета-талассемией гетерозиготной формы 41,1%.

Проведённый анализ клинической манифестации и жалоб больных позволил выявить характерные особенности, так, 23 пациента с гомозиготной β-талассемией объективно имели черты лица, которые типичны при данной анемии. Среди них наиболее часто выявлялись крупный череп в форме башни, разглаживание переносицы, выпирающие скулы, отдалённое расположение глазниц с монголоидный разрезом глаз, деформация верхней челюсти с высоким аркообразным нёбом (65,2%), измельчение зубов (78,2%), а также бледно-желтушная окраску кожи и желтушные слизистые оболочки. При пальпации выявили выраженную гепатоспленомегалию у 17 (73,9%) больных, а у 6 (26,1%) пациентов селезёнка была удалена. Надо отметить, что в структуре жалоб доминировали проявления, обусловленные гемической гипоксией. У всех отмечали слабость и повышенную утомляемость, головокружение и головные боли, одышку и тахикардию функционального характера в покое, отсутствие аппетита. Анализ костномозгового пунктата выявил выраженную гиперплазию красного ростка, что отражает компенсаторную активность кроветворной системы в ответ на долгосрочную гипоксию и свидетельствует о напряжённости гемопоэза. При физикальном обследовании у 17 детей с гетерозиготной формой бета-талассемии были выявлены типичные изменения костей лицевого черепа: тенденция к формированию квадратной формы головы, разглаживание переносицы и отдалённое расположение глазниц. Во время пальпации у 41,1% больных обнаружили незначительную гепатоспленомегалию, а у 58,9% - изолированную спленомегалию, безболезненную при ощупывании и плотной консистенции. У 23 больных, имевших дефицит энзима Г-6-ФДГ объективно присущих для НГА изменений костей черепа не отмечено. Вместе с тем, у 43,5% детей была умеренная спленомегалия. У 20 детей с анемией лёгкой

формы при пальпаторном исследовании, у 40% больных определялась селезёнка, выступающая на 2-3 см ниже края рёберной дуги. По итогам антропометрии с использованием таблицы z-скор отмечено, отставание как в росте, так и в массе тела. Кроме того, у подростков с бета-талассемией не наблюдалось развитие вторичных половых признаков. У больных с нехваткой Г-6-ФДГ также выявили отставание в физическом развитии в 43,5% случаев.

Согласно таблице 2.4, Наименьшая концентрация гемоглобина 55,0 [48,0; 58,0] и эритроцитов 1,9 [1,8; 2,0] отмечено у больных с анемией тяжёлой степени, тогда как и наибольшее количество ретикулоцитов 4,8 [4,6; 5,8] также зарегистрировано у этой категории больных.

Таблица 2.4 - Показатели красной крови детей с НГА до лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметры Красной крови	Контрольная группа (n =30)	Дети НГА			P (df=3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =21)	Тяжёлая степень (n =23)	
Эритроциты (10 ¹² /л)	4,0 [3,9; 4,1]	3,1 [3,0; 3,2] p ₁ =0,009	2,1 [2,0; 2,1] p ₁ <0,001 p ₂ =0,036	1,9 [1,8; 2,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
Гемоглобин (г/л)	123,0 [120,0; 125,0]	100,0 [96,5; 107,5] p ₁ =0,009	74,0 [71,0; 83,0] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	55,0 [48,0; 58,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,045	<0,001
Ретикулоциты (%)	0,6 [0,6; 0,6]	0,8 [0,8; 0,8] p ₁ >0,05	1,4 [1,0; 1,8] p ₁ <0,001 p ₂ =0,041	4,8 [4,6; 5,8] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,041	<0,001

Примечание: p – достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – отличие по сравнению с контрольной группой; p₂ – в сравнении с лёгкой формой НГА; p₃ – различия относительно группы с НГА средней степени тяжести (post-hoc – по критерию Данна).

Важно отметить, что при анализе эритроцитарных индексов у больных с бета-талассемией выявлено достоверное снижение значений MCV, MCH, MCHC и увеличение RDW-CV по сравнению с группой контроля (p<0,001). В то время как у детей с дефицитом Г-6-ФДГ значимых отклонений в

показателях MCV, MCH, MCHC ($p_1 > 0,05$), кроме RDW-CV ($p_1 < 0,001$) не обнаружено. (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 - Эритроцитарные индексы детей с НГА (Me [Q1; Q3])

Эр. Индексы	Контрольная группа (n =30)	НГА (Бета-талассемия) (n =40)	P	НГА (Г-6-ФДГ) (n =23)	P ₁
MCV (фл)	76,0 [75,0; 77,0]	55,5 [51,0; 60,0]	<0,001	76,0 [75,0; 78,0]	>0,05
MCH (пг)	26,5 [25,0; 27,0]	14,0 [13,0; 15,0]	<0,001	27,0 [26,0; 28,0]	>0,05
MCHC (г/л)	285,5 [280,0; 288,0]	235,0 [231,0; 241,0]	<0,001	282,0 [280,0; 285,0]	>0,05
RDW-CV (%)	11,0 [11,0; 12,0]	26,0 [24,5; 27,0]	<0,001	16,0 [14,0; 16,0]	<0,001

Примечание: p и p₁ – отражают статистически значимое отличие исследуемой группы от контрольной, рассчитанный по методу Манна-Уитни.

Таблица 2.6 - Показатели СЖ, ФР, ОБЛ у детей с НГА до лечения (Me [Q1; Q3])

Показатели	Контрольная группа (n =30)	Дети с НГА			P (df=3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =21)	Тяжёлая степень (n =23)	
СЖ (мкмоль/л)	11,4 [9,9; 12,7]	11,7 [10,8;12,7] p ₁ >0,05	30,8 [18,7; 40,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	50,5 [33,5; 67,9] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ФР (мкг/л)	16,7 [14,8; 17,6]	26,5 [24,3;29,9] p ₁ =0,010	150,2 [36,7; 163,5] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	608,6 [320,1;1319,4] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,023	<0,001
ОБЛ (мкмоль/л)	10,5 [8,7; 12,4]	22,7 [22,3;23,7] p ₁ =0,009	47,3 [36,5; 50,9] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	73,2 [69,3; 78,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ =0,045	<0,001

Примечание: p – уровень достоверности различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – по сравнению с группой контроля; p₂ – в сравнении с лёгкой формой НГА; p₃ – относительно группы с НГА средней степени тяжести (по критерию Данна).

В таблице 2.6 представлены значения ключевых биохимических показателей - СЖ, ФР и ОБЛ - у детей с НГА.

Наибольшая концентрация СЖ 50,5 [33,5; 67,9], ФР 608,6 [320,1;1319,4] и ОБЛ 73,2 [69,3; 78,6] отмечено в группе с анемией тяжёлой степени. Значения, которых статистически существенно отличались от таковой контрольной группы и анемии лёгкой степени ($p_1 < 0,001$ и $p_2 < 0,001$). В то время как у детей с анемией лёгкой степени концентрация СЖ 11,7 [10,8;12,7] по сравнению с этой же группой статистически значимо не отличались ($p_1 > 0,05$), однако уровень ФР 26,5 [24,3;29,9] и ОБЛ 22,7 [22,3;23,7] статистически незначительно отличались ($p_1 = 0,009$).

По результатам анализа показателей СЖ, ФР, и ОБЛ у пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формами анемии выявлены признаки перегрузки организма железом умеренной и выраженной степени. Наряду с этим, у всех детей также отмечалось повышение общего билирубина за счёт непрямой фракции, степень которой варьировала от лёгкой гипербилирубинемии до значительной в зависимости от выраженности анемии.

Диагноз бета-талассемии был подтверждён методом электрофореза гемоглобина, а у 23 больных зарегистрирована положительная реакция на энзим Г-6-ФДГ.

ГЛАВА 3. Результаты собственного исследования

Всем наблюдаемым детям помимо общеклинических методов, проведено исследование состояния респираторной системы, показателей КОС и электролитного состава крови, а также состояние ПОЛ, АОС и уровень вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ).

3.1. Изучение параметров функции внешнего дыхания у детей с анемиями.

Доказано, что лёгкие являются органами, поддерживающими гомеостаз обмена кислорода и углекислого газа, что осуществляется благодаря вентиляционной способности, а также процессами диффузии и перфузии в альвеолярных структурах. Данный факт обосновал проведение спирометрии, который является одним из методов функциональной диагностики респираторной системы.

В ходе проведенного исследования мы изучили и проанализировали параметры ФВД у 130 наблюдаемых детей (старше 5 лет), среди которых 51 имели ЖДА, 53 НГА, а 26 обследованных детей были из группы контроля. Для анализа изучили основные параметры ФВД: ЖЕЛ (VC) - Жизненная ёмкость лёгких, ФЖЕЛ (FVC) - Форсированная жизненная ёмкость лёгких, ОФВ₁ (FEV₁) - Объём форсированного выдоха за 1 секунду, Соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (FEV₁/ FVC), СОС_{25-75%} (FEF_{25-75%}) – средняя объёмная скорость в средней части форсированного экспираторного маневра между 25% и 75% ФЖЕЛ, ПСВ (PEF) – пиковая скорость выдоха, МОС_{25%} (MEF_{25%}) и МОС_{50%} (MEF_{50%}) - Максимальные скорости выдоха на уровне 25, и 50% ФЖЕЛ.

3.1.1. Интерпретация результатов функции внешнего дыхания у детей с железодефицитной анемией.

При спокойном дыхании у детей с дефицитом железа оценили жизненную ёмкость лёгких, а с помощью маневра форсированного выдоха измеряли форсированную жизненную ёмкость лёгких и показатели объёмной скорости воздушного потока, значения которых отражены в таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Параметры ФВД у детей с ЖДА до лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Контрольная группа (n =26)	Железодефицитная анемия			P (df =3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =17)	Тяжёлая степень (n =14)	
ЖЕЛ (%)	87,6 [86,8; 88,2]	86,0 [84,9; 87,1] p ₁ >0,0125*	84,5 [82,8; 86,0] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	83,9 [83,0; 85,0] p ₁ <0,001 p ₂ >0,0125* p ₃ >0,05	<0,001
ФЖЕЛ (%)	86,9 [85,8; 88,7]	85,2 [84,4; 85,9] p ₁ >0,05	83,6 [82,9; 84,0] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	78,6 [78,0; 79,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ОФВ₁ (%)	86,6 [85,6; 87,6]	85,4 [84,1; 86,5] p ₁ >0,05	83,0 [82,2; 83,5] p ₁ <0,001 p ₂ >0,0125*	78,3 [77,9; 79,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ОФВ₁/ФЖЕЛ (%)	93,5 [92,2; 94,6]	91,6 [90,5; 93,3] p ₁ >0,05	90,0 [89,5; 91,1] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	89,3 [88,5; 89,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ПСВ (%)	75,6 [73,4; 78,4]	74,6 [73,7; 75,1] p ₁ >0,05	73,4 [72,8; 74,5] p ₁ >0,0125* p ₂ >0,05	73,1 [72,9; 73,4] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
СОС₂₅₋₇₅ (%)	76,8 [75,6; 78,4]	75,1 [74,5; 75,5] p ₁ >0,05	73,1 [72,8; 74,0] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	72,4 [71,5; 73,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
МОС₂₅ (%)	76,2 [74,6; 78,5]	74,6 [73,7; 75,7] p ₁ >0,05	74,1 [73,8; 75,2] p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	73,1 [72,9; 73,9] p ₁ <0,001 p ₂ =0,011 p ₃ >0,05	<0,001
МОС₅₀ (%)	75,6 [74,1; 78,6]	74,7 [73,9; 75,3] p ₁ >0,05	73,6 [73,3; 74,1] p ₁ =0,002 p ₂ >0,05	72,5 [72,0; 73,0] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001

Примечание: значение p свидетельствует о статистической значимости различий, выявленных при сравнении всех групп по критерию Крускала-Уоллиса; post-hoc: p₁ – по отношению к контрольной группе; p₂ – в сравнении с показателями у детей с лёгкой формой ЖДА; p₃ – различия по сравнению с ЖДА средней степени тяжести. (post-hoc по критерию Данна; * - учитывая поправку Бонферрони для post-hoc, α =0,0125).

Значение ЖЕЛ у наблюдаемых детей с ЖДА среднетяжёлой степени составил 84,5 [82,8; 86,0], а при тяжёлой - 83,9 [83,0; 85,0]. При их сопоставлении с аналогичным показателем контрольной группы 87,6 [86,6; 88,2], различия оказались статистически достоверными ($p_1 < 0,001$). В то время как при сравнительном анализе с детьми, имеющими лёгкую анемию 86,0 [84,9; 87,1] отличий не выявлено ($p_2 > 0,05$). Таким образом, хотя во 2-й и 3-й группах наблюдалась тенденция к снижению ЖЕЛ, однако все значения сохранялись в пределах физиологической нормы. Это подтверждается отсутствием достоверной разницы между показателями ЖЕЛ у детей с анемией лёгкой степени и здоровыми сверстниками ($p_1 > 0,05$), что отражает наличие компенсаторных функциональных изменений внешнего дыхания на ранних этапах дефицита железа.

Наиболее низкие показатели ФЖЕЛ наблюдали у детей с дефицитом железа тяжёлой степени - 78,6 [78,0; 79,1], что оказалось существенно ниже по отношению к пациентам, у которых была анемия среднетяжёлой - 83,6 [82,9; 84,0] и лёгкой - 85,2 [84,4; 85,9] степени. Значение ФЖЕЛ у детей 1-й группы составило 85,2 [84,4; 85,9], и статистически не отличалось ни от показателя у наблюдаемых со средней степенью анемии - 83,6 [82,9; 84,0], ни от значения в контрольной 86,9 [85,8; 88,7] группе ($p_{1-2} > 0,05$). Это позволяет говорить об относительной сохранности функции внешнего дыхания при лёгкой анемии. Однако при сравнении 2-ой группы с контрольной отмечено достоверное снижение ФЖЕЛ ($p_1 < 0,001$), что может свидетельствовать о начале компенсаторно-приспособительных изменений со стороны внешнего дыхания. Несмотря на выявленное снижение, значения показателя во 2-ой группе оставались в пределах референсных норм, что указывает на субклинический характер функциональных отклонений.

Сравнительный анализ $ОФВ_1$ показал, что самые низкие показатели у больных с дефицитом железа тяжёлой степени - 78,3 [77,9; 79,0]. В то же время достоверных различий между детьми с анемией среднетяжёлой 83,0 [82,2;

83,5] и лёгкой 85,4 [84,1; 86,5] степени не установлено ($p_2 > 0,05$). Это даёт основание полагать о том, что выраженные нарушения легочного дыхания формируются преимущественно при тяжёлых формах анемии, тогда как при лёгкой и среднетяжёлой степени компенсаторные механизмы обеспечивают относительное сохранение респираторной функции.

Анализ сравнения соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ в группе с ЖДА показал отсутствие существенной разницы у детей со среднетяжёлой 90,0 [89,5; 91,1] и лёгкой 91,6 [90,5; 93,3] формами анемии ($p_2 > 0,05$). Кроме того, также не обнаружено отличий между пациентами, которые имели анемию средней и тяжёлой степени 89,3 [88,5; 89,6], ($p_3 > 0,05$). Полученные данные демонстрируют, что соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ у большинства детей с ЖДА сохраняется в пределах должных величин, что может указывать на отсутствие выраженного обструктивного компонента в структуре нарушений процесса легочного дыхания.

Оценка объемной скорости воздушного потока, выполненная с применением манёвра форсированного выдоха, показала, что значение ПСВ у детей с ЖДА лёгкой формы 74,6 [73,7; 75,1] не отличается значимо от аналогичного показателя у здоровых сверстников 75,6 [73,4; 78,4], ($p_1 > 0,05$). Кроме того, при анализе данного показателя между пациентами с ЖДА разной степени также достоверных отличий не выявлено ($p_{2-3} > 0,05$). Эти данные позволяют предположить, что тяжесть ЖДА не оказывает существенного влияния на пиковую скорость выдоха, так как его значения остаются в пределах нормы.

Величины СОС_{25-75%} 75,1 [74,5; 75,5], МОС_{25%} 74,6 [73,7; 75,7], МОС_{50%} 74,7 [73,9; 75,3] у пациентов с анемией лёгкой степени статистически достоверно не различались от аналогичных показателей детей группы контроля СОС_{25-75%} 76,8 [75,6; 78,4], МОС_{25%} 76,2 [74,6; 78,5], МОС_{50%} 75,6 [74,1; 78,6], ($p_1 > 0,05$). Стоит отметить, что показатели СОС_{25-75%} 73,1 [72,8; 74,0], МОС_{25%} 74,1 [73,8; 75,2], МОС_{50%} 73,6 [73,3; 74,1] у детей 2-ой группы при сравнении с таковыми параметрами у больных с 3-ей группой СОС_{25-75%}

72,4 [71,5; 73,0], $MOC_{25\%}$ 73,1 [72,9; 73,9], $MOC_{50\%}$ 72,5 [72,0; 73,0] также значимо не отличался ($p_3 > 0,05$).

Однако вышеуказанные величины средней объемной скорости и максимальных объемных скоростей на уровнях 25, 50, 75% ФЖЕЛ, у пациентов с анемией средней и тяжелой степени по сравнению с детьми группы контроля, как видно на таблице 3.1 достоверно различимы ($p_1 < 0,001$). Что отражает тенденцию к снижению скоростных характеристик воздушного потока при более выраженных формах анемии. Несмотря на это, все значения оставались в пределах референсных норм, что может свидетельствовать о сохранении компенсаторных механизмов бронхиальной проходимости у этих детей.

Таким образом, данные ФВД у детей с дефицитом железа демонстрируют тенденцию к снижению показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ у наблюдаемых с анемией средней степени, в то время как у больных с тяжелой степенью эти показатели ниже должных величин, что свидетельствует о формировании умеренного снижения вентиляционной способности лёгких у больных данной группы.

3.1.2. Интерпретация результатов функции внешнего дыхания у детей с наследственными гемолитическими анемиями.

Наблюдаемым детям с наследственными формами гемолитических анемий, вышеперечисленные параметры ФВД также оценивали в различных режимах – при спокойном дыхании и на фоне форсированной вентиляции.

Полученные данные продемонстрировали достоверные отличия респираторных показателей между сравниваемыми группами, что может говорить о вовлечении дыхательной системы в патологический процесс, характерный для данной нозологической категории (Таблица 3.2).

Установлено, что значения ЖЕЛ проявляли тенденцию к снижению по мере нарастания тяжести анемического синдрома у детей с гемолитическими анемиями наследственного происхождения.

Таблица 3.2 - Параметры ФВД у детей с НГА до лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметр	Контрольная группа (n =26)	Дети с НГА			P (df =3)
		Лёгкая степень (n =18)	Среднетяжёлая степень (n =15)	Тяжёлая степень (n =20)	
ЖЕЛ (%)	87,6 [86,8; 88,2]	82,1 [81,0; 83,4] p ₁ =0,011	74,7 [73,1; 79,3] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	58,8 [56,7; 64,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ФЖЕЛ (%)	86,9 [85,8; 88,7]	81,1 [80,4; 82,0] p ₁ =0,011	76,3 [75,1; 77,7] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	59,6 [57,7; 68,5] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ОФВ₁ (%)	86,6 [85,6; 87,6]	81,8 [80,7; 83,0] p ₁ =0,011	77,2 [76,0; 78,5] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	60,6 [58,7; 69,8] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ОФВ₁/ФЖЕЛ (%)	93,5 [92,2; 94,6]	94,8 [93,6; 95,5] p ₁ >0,05	97,0 [96,0; 97,7] p ₁ <0,001 p ₂ >0,0125*	106,1 [103,3; 110,8] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
ПСВ (%)	75,6 [73,4; 78,4]	74,9 [73,4; 75,9] p ₁ >0,05	73,9 [72,8; 74,8] p ₁ >0,0125* p ₂ >0,05	73,6 [72,4; 74,6] p ₁ =0,003 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	<0,001
СОС₂₅₋₇₅ (%)	76,8 [75,6; 78,4]	76,2 [74,5; 77,2] p ₁ >0,05	74,3 [72,8; 75,8] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	73,7 [72,8; 74,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
МОС₂₅ (%)	76,2 [74,6; 78,5]	75,1 [74,3; 76,0] p ₁ >0,05	74,1 [73,9; 75,3] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	75,3 [74,7; 76,0] p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	=0,008
МОС₅₀ (%)	75,6 [74,1; 78,6]	74,8 [73,9; 76,0] p ₁ >0,05	73,8 [73,0; 75,1] p ₁ >0,0125* p ₂ >0,05	74,2 [73,4; 75,4] p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	=0,018

Примечание: значение p отражает статистическую значимость различий между всеми группами согласно критерию Крускала-Уоллиса; post-hoc: p₁ – по отношению к контрольной группе; p₂ – в сравнении с показателями у детей с лёгкой формой НГА; p₃ – различия по сравнению с НГА средней степени тяжести. (post-hoc по критерию Данна; * - учитывая поправку Бонферрони для post-hoc, α =0,0125).

Так, медианные значения жизненной ёмкости лёгких составили 82,1 [81,0; 83,4] в группе с лёгкой степенью анемии, 74,7 [73,1; 79,3] – при среднетяжёлом течении и 58,8 [56,7; 64,1] в группе с тяжёлой анемией, в то время как аналогичный показатель группы контроля составил 87,6 [86,8; 88,2]. Выявленные различия были статистически существенными ($p < 0,001$). Самые низкие показатели ЖЕЛ зарегистрированы у больных с тяжёлой анемией, что обусловлено, по-видимому, выраженным функциональным ограничением дыхательной системы. Однако относительно этой группы, у наблюдаемых пациентов со среднетяжёлым течением заболевания снижение данного показателя носило менее выраженный характер. Следует отметить, что не смотря на статистическую разницу величины ЖЕЛ между детьми 1-й и контрольной групп, данные изменения у детей с анемией лёгкой степени варьировали на уровне должных величин, отражающее сохранность респираторной функции на ранних стадиях патологического процесса.

Анализ показателей ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ у больных, которые имели гемолитическую анемию наследственного происхождения выявил прогрессивную склонность к снижению данных показателей по мере утяжеления анемического синдрома. Так, у детей с лёгкой формой анемии значения медиан составили 81,1 [80,4; 82,0], и 81,8 [80,7; 83,0] соответственно, при среднетяжёлом течении - 76,3 [75,1; 77,7] и 77,2 [76,0; 78,5], при тяжёлой форме – минимальные значения: 59,6 [57,7; 68,5] и 60,6 [58,7; 69,8]. Для сравнения, в контрольной группе здоровых детей соответствующие показатели были значительно выше и составили: ФЖЕЛ - 86,9 [85,8; 88,7], $ОФВ_1$ - 86,6 [85,6; 87,6]. Различия, полученные между исследуемыми группами, имели достоверную разницу ($p < 0,001$). Следует отметить, что у большинства детей с НГА разница между значениями ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, была небольшая, при этом величины ФЖЕЛ, как правило, оставались ниже, чем $ОФВ_1$, что вероятно отражает особенности легочной вентиляции у детей с НГА. Минимальные показатели обоих параметров отмечены у пациентов с

тяжёлой анемией, тогда как при среднетяжёлом течении снижение носило умеренный характер.

Интересным является тот факт, что при общем снижении абсолютных значений ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, их соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ у детей с НГА демонстрировала обратную динамику. Наиболее выраженное увеличение данного индекса было зафиксировано у больных с тяжёлой анемией, где медианное значение составило 106,1 [103,3; 110,8], в то время как в группе со среднетяжёлым течением достигало 97,0 [96,0; 97,7], при лёгкой степени - 94,8 [93,6; 95,5], а в контрольной группе - 93,5 [92,2; 94,6]. Подобный рост коэффициента $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ может служить проявлением рестриктивных нарушений вентиляционной функции лёгких. Подобное соотношение типично для состояний, при которых снижается общая ёмкость лёгких, но скорость форсированного выдоха относительно сохраняется. Это может быть обусловлено гипоксическим повреждением паренхимы легочной ткани, снижением эластичности альвеолярной стенки, а также мышечной утомляемостью дыхательной мускулатуры, развивающийся на фоне прогрессивной хронической гипоксии.

Сравнение показателей ПСВ между пациентами с лёгкой 74,9 [73,4; 75,9] и среднетяжёлой 73,9 [72,8; 74,8] формами анемии, а также детьми группы контроля 75,6 [73,4; 78,4], статистически достоверных отличий не выявил ($p_1 > 0,05$). Аналогично, при сопоставлении значений ПСВ у этих больных с пациентами, имеющими тяжёлую анемию, значимых различий также установлено не было ($p_{2-3} > 0,05$). Полученные значения ПСВ у больных с анемией различной степени выраженности не продемонстрировали существенных отличий ни при сравнении с группой контроля, ни между собой ($p > 0,05$ во всех случаях). Это может указывать на относительную стабильность показателя ПСВ в условиях анемического синдрома, особенно при сохранённой проходимости дыхательных путей и отсутствии бронхообструктивного синдрома.

Показатель $СОС_{25-75\%}$ у наблюдаемых больных с лёгкой 76,2 [74,5; 77,2] и среднетяжёлой 74,3 [72,8; 75,8] формами анемии, а также последних с тяжёлой степенью анемии 73,7 [72,8; 74,1] существенно не отличались ($p_3 > 0,05$). Аналогично, значения максимальных объемных скоростей на уровнях 25 и 50% ФЖЕЛ у пациентов с НГА (лёгкая - 75,1 [74,3; 76,0] и 74,8 [73,9; 76,0]; среднетяжёлая - 74,1 [73,9; 75,3] и 73,8 [73,0; 75,1]; тяжёлая - 75,3 [74,7; 76,0] и 74,2 [73,4; 75,4]) степени при сравнении с аналогичными показателями группы контроля (76,2 [74,6; 78,5] и 75,6 [74,1; 78,6] соответственно), статистически значимо не отличались ($p_1 > 0,05$).

Отсутствие значимой разницы в скоростных параметрах воздушного потока может указывать на то, что проходимость периферических (мелких и средних) бронхов и эластичность легочной ткани у данной нозологической группы остаются относительно неизменными, несмотря на наличие гипоксии.

Итак, параметры ФВД отражают у больных с НГА нарушение вентиляционной способности лёгких по рестриктивному (ограничительному) типу. У пациентов со среднетяжёлой формой анемии выявлены признаки рестрикции лёгочной вентиляции умеренной степени выраженности, тогда как при тяжёлой степени рестриктивные изменения носили более выраженный и стойкий характер, указывающие на прогрессирование дыхательной дисфункции в ответ на нарастание гипоксического синдрома.

С клинической точки зрения, данные изменения несмотря на различную природу возникновения (ЖДА и НГА) имеют важное значение, поскольку могут усугублять гипоксическое состояние, снижать толерантность к физической нагрузке, повышать риск развития дыхательной недостаточности. Это подчёркивает необходимость регулярного функционального контроля респираторной системы у этой категории больных, особенно при прогрессировании анемии.

3.2. Исследование кислотно-основного состояния крови у детей с анемиями.

На основе многочисленных исследований доказано, что при анемиях развивается снижение кислород транспортирующей функции крови, что в результате приводит к гипоксии. Последняя сопровождается нарушением гомеостатических механизмов регуляции обмена кислорода и углекислого газа, а также буферных систем организма. Особая роль в этих процессах принадлежит гемоглобиновому буферу, который является одним из ключевых компонентов буферной защиты. Указанные патофизиологические механизмы обосновали проведение данного исследования, направленного на оценку параметров КОС у детей с анемиями.

Для проведения данного анализа было исследовано 100 больных (50 с ЖДА и 50 с НГА), а также 20 здоровых детей. В ходе исследования были изучены основные параметры: pH, pO₂, pCO₂, BE, HCO₃⁻. Дополнительно всем наблюдаемым детям определили уровень насыщения крови кислородом (SpO₂), неинвазивным методом - пульсоксиметрией.

3.2.1. Результаты исследование кислотно-основного состояния крови при железодефицитной анемии у детей.

Для подтверждения изменений в параметрах КОС крови у детей, имеющих дефицит железа лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой степени, были проанализированы следующие параметры: pH, pO₂, pCO₂, BE, HCO₃⁻. Проведённый анализ продемонстрировал наличие статистически достоверных и клинически значимых отклонений данных показателей у наблюдаемых с анемией по сравнению с контрольной группой, что показывает на вовлечение механизмов кислотно-основного дисбаланса в патогенез гипоксических состояний при дефиците железа (Таблица 3.3).

Так, у наблюдаемых детей с ЖДА средней степени тяжести значение парциального давления кислорода крови снижался до 76,4±2,2 мм.рт.ст., а при тяжёлой форме – до 63,0±2,7 мм.рт.ст., что существенно отличалось как от контрольных значений (92,9±1,9 мм.рт.ст.), так и от показателей с более лёгким течением заболевания (83,5±1,0 мм.рт.ст.) (p <0,001). Данные

результаты отражают дестабилизацию кислородтранспортной функции крови и развития тканевой гипоксии, обусловленной дефицитом гемоглобина.

Таблица 3.3 - Показатели КОС до лечения у детей с ЖДА (M±SD)

Параметры КОС	Контрольная (n =20)	Железодефицитная анемия			p (df =3)
		Лёгкая степень (n =10)	Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
pH	7,35±0,00	7,36±0,01 p ₁ >0,05	7,35±0,00 p ₁ >0,05 p ₂ =0,002	7,33±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
pO ₂ мм.рт.ст.	92,9±1,9	83,5±1,0 p ₁ <0,001	76,4±2,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	63,0±2,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
pCO ₂ мм.рт.ст.	36,4±1,3	38,1±0,6 p ₁ >0,0125*	42,3±1,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	48,3±1,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
HCO ₃ ⁻ ммоль/л	23,2±1,3	22,1±0,9 p ₁ >0,0125*	18,1±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	16,1±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
BE ммоль/л	1,4±0,5	1,1±0,4 p ₁ >0,05	-3,4±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	-4,8±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
SpO ₂ %	97,7±0,5	96,4±0,5 p ₁ <0,001	93,7±1,0 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	90,1±1,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: значение p отражает статистическую значимость различий между всеми группами определённый методом однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA); post-hoc: p₁ – по отношению к контрольной группе; p₂ – в сравнении с показателями у детей с лёгкой формой ЖДА; p₃ – отличия по сравнению с ЖДА средней степени тяжести. (post-hoc по критерию Данна; * - учитывая поправку Бонферрони для post-hoc, α =0,0125).

Но при этом парциальное давление углекислого газа (38,1±0,6) у больных с анемией лёгкой степени оставался в пределах референсных значений, что указывает на сохранённую вентиляционную компенсацию. Тогда как у пациентов со средней степенью анемии pCO₂ повышался до 42,3±1,8 мм.рт.ст., приближаясь к верхним границам нормы, что может быть следствием начальной гиповентиляции или снижения альвеолярной диффузии

вследствие гипоксических изменений лёгочной ткани и дыхательной мускулатуры.

Значительное уменьшение степени насыщения крови кислородом у пациентов с тяжёлой степенью анемии ($90,1 \pm 1,1\%$) по сравнению с детьми 1-й ($96,4 \pm 0,5\%$), 2-ой ($93,7 \pm 1,0\%$) и контрольной групп ($97,7 \pm 0,5\%$), ($p < 0,001$), также подтверждает наличие выраженной гипоксемии. Такое состояние может способствовать формированию компенсаторных механизмов, таких как тахипноэ, усиление сердечного выброса и метаболическая активация буферных систем.

Для того, чтобы уточнить и оценить степень метаболических изменений, провели анализ величин водородного показателя крови, BE и HCO_3^- у обследованных больных. Согласно нашим данным, выявлены прогрессирующие метаболические сдвиги, особенно выраженные у больных с анемией тяжёлой степени. Так, значимый дефицит буферных оснований был зарегистрирован в этой группе (BE: $-4,8 \pm 0,6$ ммоль/л), а минимальные значения бикарбонатов (HCO_3^- : $16,1 \pm 0,7$ ммоль/л) подтверждают наличие метаболического сдвига в сторону закисления. Умеренный дефицит буферного потенциала (BE: $-3,4 \pm 0,6$ ммоль/л) и снижение HCO_3^- до $18,1 \pm 0,7$ ммоль/л в группе наблюдаемых детей со среднетяжёлой анемией, также указывают на неполную метаболическую компенсацию. В то время как значение BE ($1,1 \pm 0,4$ ммоль/л) и HCO_3^- ($22,1 \pm 0,9$ ммоль/л) у детей с анемией лёгкой степени при соизмерении с таковыми значениями контрольной группы (BE: $1,4 \pm 0,5$; HCO_3^- : $23,2 \pm 1,3$) статистически значимо не отличались ($p_1 > 0,05$), что отражает стабильность КОС на фоне невыраженного дефицита железа.

Наиболее значимое изменение pH выявили у детей с анемией тяжёлой степени, значение которого было смещено в сторону закисления, что вероятно, обусловлено накоплением недоокисленных метаболитов в условиях клеточной гипоксии и нарушения аэробного обмена. Однако значение данного показателя у пациентов 2-ой ($7,35 \pm 0,00$), 1-й ($7,36 \pm 0,01$) и контрольной

(7,35±0,00) групп статистически значимо не отличались ($p_1 > 0,05$), что характеризует компенсаторную активность буферных систем на ранних стадиях анемического состояния.

Таким образом вышесказанное позволяет заключить, что у детей с ЖДА средней степени тяжести формируется гипоксическое состояние умеренной выраженности, сопровождающееся развитием компенсированного метаболического ацидоза. Это подтверждается сохранением $p\text{CO}_2$ в пределах верхней границы нормы и лишь незначительным снижением концентрации HCO_3^- , что в совокупности обеспечивало поддержание $p\text{H}$ крови в пределах физиологических значений.

В то же время у больных с ЖДА тяжёлой степени выявлен комплекс признаков, характерных для частично компенсированного респираторно-метаболического ацидоза. В данной группе зарегистрированы выраженная гипоксия, гиперкапния и снижение уровня HCO_3^- , что отразилось на смещении $p\text{H}$ крови в сторону закисления и демонстрирует декомпенсацию буферных систем в условиях значительного дефицита кислорода.

3.2.2. Результаты исследование кислотно-основного состояния крови при наследственных гемолитических анемиях у детей.

Аналогичные сдвиги в параметрах КОС были также выявлены, у наблюдаемых детей с НГА лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой степени, что указывает на универсальность метаболических нарушений при различных формах анемии (Таблица 3.4).

Так, у пациентов в группе лёгкой степени анемии значение $p\text{O}_2$ составило $80,8 \pm 0,8$ мм.рт.ст., что статистически значимо отличался от аналогичного показателя контрольной группы ($92,9 \pm 1,9$ мм.рт.ст.; $p_1 < 0,001$), однако сохранялось в пределах физиологических норм.

Это говорит о начальных проявлениях гипоксического синдрома, которые на данной стадии ещё эффективно компенсируются за счёт

увеличения сердечного выброса и усиленного кислородного извлечения тканями.

Таблица 3.4 - Показатели КОС до лечения у детей с НГА (M±SD)

Параметры КОС	Контрольная (n =20)	Дети с НГА			p (df =3)
		Лёгкая степень (n =10)	Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
pH	7,35±0,00	7,35±0,00 p ₁ >0,05	7,32±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	7,28±0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
pO₂ мм.рт.ст.	92,9±1,9	80,8±0,8 p ₁ <0,001	69,8±4,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	56,0±6,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
pCO₂ мм.рт.ст.	36,4±1,3	38,5±0,8 p ₁ >0,0125*	44,9±1,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	51,6±2,2 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
HCO₃⁻ ммоль/л	23,2±1,3	22,5±0,8 p ₁ >0,05	17,0±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	14,7±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
BE ммоль/л	1,4±0,5	1,6±0,2 p ₁ >0,05	- 4,8±2,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	-5,2±0,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ >0,05	<0,001
SpO₂ %	97,7±0,5	94,5±0,5 p ₁ <0,001	87,3±0,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	85,8±0,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами выявленный методом однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA*- по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – относительно группы контроля; p₂ – отличие от показателей с лёгкой формой НГА; p₃ – достоверность различий с НГА средней степени тяжести. (post-hoc по критерию Данна; * - учитывая поправку Бонферрони для post-hoc, α =0,0125).

Самый низкий уровень парциального давления кислорода наблюдали у обследованных детей с НГА тяжёлой степени - 56,0±6,7 мм.рт.ст., что достоверно отличалось от значений, зафиксированных у пациентов из 1-й, 2-ой (69,8±4,6 мм.рт.ст.) и контрольной групп (p <0,001). Указанные изменения показывают нарушение оксигенации тканей и истощение адаптационных механизмов со стороны кроветворной системы по мере утяжеления анемического процесса. Одновременно среди этой группы детей наблюдался

наивысший уровень $p\text{CO}_2$ - $51,6 \pm 2,2$ мм.рт.ст., указывающее на развитие гиперкапнии как проявления несостоятельности внешнего дыхания в условиях снижения тканевого метаболизма и вентиляционно-перфузионных нарушений. У пациентов с анемией средней степени значение парциального давления углекислого газа ($44,9 \pm 1,8$ мм.рт.ст) было на уровне верхней границы нормы, свидетельствующее о начальной стадии дыхательной компенсации. В то же время у больных с анемией лёгкой степени данный показатель ($38,5 \pm 0,8$ мм.рт.ст.) статистически значимо не отличался от детей группы контроля ($36,4 \pm 1,3$ мм.рт.ст.; $p_1 > 0,0125^*$), что подтверждает эффективность физиологических регуляторных механизмов на раннем этапе заболевания.

По данным пульсоксиметрии, самая низкая сатурация выявлена у пациентов с НГА тяжёлой степени ($85,8 \pm 0,7\%$), значение которого статистически достоверно отличалась от данного показателя 1-й ($94,5 \pm 0,5\%$), 2-ой ($87,3 \pm 0,9\%$) и контрольной групп ($97,7 \pm 0,5\%$) ($p < 0,001$). Снижение сатурации по мере тяжести анемии отражает декомпенсацию транспорта кислорода, связанную с уменьшением общего количества функционально полноценного гемоглобина и ограничением кислородной ёмкости крови.

Традиционно, нарастание гипоксии связано, с накоплением недоокисленных продуктов метаболизма в клетках, что несомненно усугубляет развитие ацидоза. Наиболее выраженное смещение рН крови, отражающее смещение кислотно-основного состояния в сторону кислотности, выявлено у детей с тяжёлой формой НГА - ($7,28 \pm 0,01$). Это значение достоверно отличалось от аналогичных показателей детей с анемией средней ($7,32 \pm 0,01$) и лёгкой степени ($7,35 \pm 0,00$), ($p_2 < 0,001$), при этом значения рН у последних не различались с контрольной группой ($7,35 \pm 0,00$), ($p_1 > 0,05$), что подтверждает стабильность кислотно-основного гомеостаза в дебюте болезни.

Выраженный недостаток буферных оснований наблюдали у больных в группе с тяжёлой степенью анемии ($- 5,2 \pm 0,6$ ммоль/л), при одновременном

снижении уровня HCO_3^- , который достигал - $14,7 \pm 0,7$ ммоль/л. Среди пациентов со среднетяжёлой анемией эти показатели также были снижены: ВЕ составил - $4,8 \pm 2,7$ ммоль/л, а HCO_3^- - $17,0 \pm 0,6$ ммоль/л. При этом разница была статистически достоверной по сравнению с детьми, имеющими анемию лёгкой степени (ВЕ: $1,6 \pm 0,2$; HCO_3^- - $22,5 \pm 0,8$ ммоль/л; $p_2 < 0,001$). Важно отметить, что значения буферных показателей у детей с лёгкой степенью анемии были сопоставимы с таковыми здоровых сверстников, (ВЕ: $1,4 \pm 0,5$; HCO_3^- : $23,2 \pm 1,3$ ммоль/л; $p_1 > 0,05$), что демонстрировало отсутствие метаболических расстройств на данной стадии патологического процесса.

Можно констатировать, что интерпретация результатов КОС крови показало: у детей со среднетяжёлой степенью НГА наблюдалась умеренная гипоксия, сопровождающаяся частично компенсированным метаболическим ацидозом, о чём говорят сниженные значения HCO_3^- и рН на фоне пограничных показателей $p\text{CO}_2$, указывающих на респираторную компенсацию. В противоположность этому, у больных с тяжёлой анемией регистрировались тяжёлая гипоксия, гиперкапнию, выраженное снижение HCO_3^- и рН крови, что показывало наличие респираторно-метаболического ацидоза на стадии декомпенсации. Эти изменения указывают на истощение как буферных, так и респираторно-компенсированных механизмов при критическом снижении кислородтранспортной способности крови.

Стоит отметить, что результаты исследования подтверждают роль анемии в причинах развития метаболического ацидоза несмотря на то, что этиопатогенетические факторы, приводящие к ЖДА и НГА различны.

3.3. Исследование электролитов крови у детей с анемиями.

Согласно данным литературных источников, доказана роль электролитов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , P^- (натрия, калия, кальция, фосфора) в поддержании водного, кислотно-основного баланса. Их сбалансированное содержание обеспечивает стабильность мембранного потенциала, поддержание формы эритроцитов и, как следствие, оптимальный метаболизм кислорода и

углекислого газа между клетками, тканями и системами организма. Наряду с этим в ходе исследований учёными установлено, что при гипоксии отмечается нарушение работы натрий-калиевого насоса, ведущего к расстройству гомеостаза электролитов крови, что аргументировало проведение настоящего исследования.

3.3.1. Результаты исследования электролитов крови у детей с железодефицитной анемией.

Как правило, электролитный гомеостаз большей частью регулируется мембранно-связанным ферментом Na-K АТФазой, включающий натрий-калиевый насос, получающий энергию от АТФ. В ходе настоящего исследования были получены данные, указывающие на изменения активности данного фермента, что выражалось в нарушении концентраций натрия и калия, а также кальция и фосфора в сыворотке крови (Таблица 3.5.).

Результаты исследования свидетельствуют о снижении содержания натрия в сыворотке крови ($130,4 \pm 0,8$ ммоль/л) у больных при тяжёлой форме ЖДА по сравнению с детьми, которые имели анемию лёгкой ($136,2 \pm 2,1$ ммоль/л) и среднетяжёлой степени ($134,0 \pm 1,3$ ммоль/л). По данным таблицы 3.3. уровень натрия у наблюдаемых 1-ой группы статистически значимо отличался от аналогичного показателя здоровых детей ($138,4 \pm 1,3$ ммоль/л; $p_1 < 0,001$), однако данные изменения произошли в пределах нормы. Динамика изменения уровня калия у детей с дефицитом железа тяжёлой степени имела противоположный характер, так у этой группы больных выявлялась тенденция к повышению уровня калия - $5,0 [4,7; 5,4]$ ммоль/л, что превышало значения, зарегистрированные у детей 1-й группы - $3,7 [3,6; 4,0]$ ммоль/л, 2-ой группы - $4,1 [3,7; 4,7]$ ммоль/л и контрольной группы - $4,0 [3,7; 4,7]$ ммоль/л. Однако важно отметить, что эти изменения произошли в пределах референсных значений. В то же время уровень калия у пациентов с дефицитом железа средней тяжести по сравнению с таковым показателем детей из группы дефицита железа лёгкой степени и контрольной группы статистически значимо не отличались ($p_{1-2} > 0,05$). С точки зрения патофизиологии,

выявленные изменения могут быть обусловлены выраженной тканевой гипоксией, что способствовало снижению активности натрий-калиевого насоса. Недостаточность кислородного снабжения, возникающая при тяжёлых формах анемии, приводит к нарушению ключевого механизма синтеза АТФ. Следствием этого является внутриклеточное накопление ионов натрия и компенсированный выход ионов калия во внеклеточное пространство, что клинически проявляется умеренной гипонатриемией и тенденцией к гиперкалиемии, особенно у пациентов с тяжёлой формой анемии. Несмотря на то, что выявленные отклонения в пределах допустимых физиологических норм, они указывают на развитие начального этапа метаболической декомпенсации, происходящий на клеточном уровне.

Таблица 3.5 - Электролиты крови у детей с ЖДА до лечения (M±SD; Me [Q1; Q3])

Электролит	Контрольная (n =30)	Железодефицитная анемия			P (df =3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =24)	Тяжёлая степень (n =22)	
Na⁺ ммоль/л	138,4±2,2	136,2±2,1 p ₁ <0,001	134,0±1,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	130,4±0,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
K⁺ ммоль/л	4,0 [3,7; 4,7]	3,7 [3,6; 4,0] p ₁ >0,05*	4,1 [3,7; 4,7] p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	5,0 [4,7; 5,4] p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*	<0,001*
Ca⁺ ммоль/л	2,2 [2,3; 2,4]	2,2 [2,3; 2,4] p ₁ >0,05*	1,8 [1,7; 2,0] p ₁ <0,001* p ₂ =0,007*	1,0 [1,0; 1,1] p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ =0,006*	<0,001*
P⁻ ммоль/л	0,99 [0,94; 1,08]	0,99 [0,95; 1,08] p ₁ >0,05*	0,97 [0,91; 1,00] p ₁ >0,05* p ₂ >0,05*	0,90 [0,89; 0,91] p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ <0,001*	<0,001*

Примечание: p отражает достоверность межгрупповых различий (One-way ANOVA*- по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – отличие от группы контроля; p₂ – в сравнении с лёгкой формой ЖДА; p₃ – различия по сравнению с детьми, имеющими ЖДА средней степени тяжести. (post-hoc по критерию Данна; * - учитывая поправку Бонферрони для post-hoc, α =0,0125).

Одним из следствий гипоксически связанной дисфункции натрий-калиевого насоса, является расстройство метаболизма кальция и фосфора. Таким образом, наиболее глубокие изменения кальций-фосфорного обмена отмечено у пациентов с дефицитом железа тяжёлой степени, где уровень Ca^{+} 1,0 [1,0; 1,1] ммоль/л и P^{-} 0,90 [0,89; 0,91] ммоль/л были значительно снижены.

У детей с дефицитом железа средней тяжести уровень кальция 1,8 [1,7; 2,0] ммоль/л, статистически значимо отличался при соизмерении с детьми 1-ой группы 2,1 [2,0; 2,1] ммоль/л, ($p_2 = 0,007$). В то время как концентрация неорганического фосфора 0,97 [0,91; 1,00] ммоль/л у этих же больных при сравнении с теми же пациентами 0,99 [1,0; 1,1] ммоль/л статистически не отличались ($p_2 > 0,05$). Выраженных статистически значимых отличий также не найдено между уровнями Ca^{+} 2,2 [2,3; 2,4] ммоль/л и P^{-} 0,99 [0,95; 1,08] ммоль/л у пациентов с анемией лёгкой степени по сравнению со здоровыми детьми Ca^{+} 2,2 [2,3; 2,4] ммоль/л и P^{-} 0,99 [0,94; 1,08] ммоль/л, ($p_2 > 0,05$). Данные изменения при тяжёлой анемии могут быть связаны несколькими взаимосвязанными механизмами: нарушением энергетического обеспечения мембранных кальциевых насосов, зависящих от АТФ, а также же гипоксемией, вызывающая внутриклеточное закисление и изменение сродства белков-переносчиков к кальцию и фосфору.

Результаты данного исследования отражают разностороннее изменение электролитного баланса как гипонатриемия, гипокальцемия, гипофосфатемия умеренной и выраженной степени в зависимости от тяжести анемии. Так, у пациентов с лёгкой степенью анемии, концентрация натрия и калия находились в пределах референсных норм, не указывая на значимые отклонения. У больных со среднетяжёлой формой анемии уже отмечалась динамика к убыванию уровня натрия, приближённого к нижней границе физиологической нормы, при этом показатели калия оставались в норме. Что касается кальция и фосфора - у этой группы пациентов их уровни также находились у нижней границы допустимых значений. У детей с дефицитом

железа тяжёлой степени выявили гипонатриемию, гипокальцемию, гипофосфатемию выраженной степени, обусловленные более глубокими нарушениями метаболической регуляции в условиях тяжёлой тканевой гипоксии.

3.3.2. Результаты исследования электролитов крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями.

Нарушение электролитного обмена также обнаружено у детей с гемолитическими анемиями наследственного происхождения, отражённых в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Электролитный состав крови у детей с НГА до лечения (M±SD; Me [Q1; Q3])

Электролит	Контрольная (n =30)	Дети с НГА			P (df =3)
		Лёгкая степень (n =20)	Среднетяжёлая степень (n =21)	Тяжёлая степень (n =23)	
Na⁺ ммоль/л	138,4±2,2	137,3±1,5 p ₁ >0,05	140,8±1,7 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	144,7±0,8 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	<0,001
K⁺ ммоль/л	4,0 [3,7; 4,7]	4,2 [3,8; 4,7]	4,5 [4,1; 4,8]	5,2 [5,0; 5,3]	>0,05*
Ca⁺ ммоль/л	2,2 [2,3; 2,4]	2,1 [1,9; 2,1] p ₁ >0,05*	1,8 [1,7; 1,8] p ₁ <0,001* p ₂ =0,006*	0,8 [0,7; 0,8] p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ >0,0125*	<0,001*
P⁻ ммоль/л	0,99 [0,94; 1,08]	0,97 [0,95; 1,06] p ₁ >0,05*	0,68 [0,65; 0,70] p ₁ <0,001* p ₂ <0,001*	0,65 [0,61; 0,68] p ₁ <0,001* p ₂ <0,001* p ₃ >0,05*	<0,001*

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами выявленный методом однофакторного дисперсионного анализа (One-way ANOVA*- по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – относительно группы контроля; p₂ – отличие от показателей с лёгкой формой НГА; p₃ – достоверность различий с НГА средней степени тяжести. (post-hoc по критерию Данна; * - учитывая поправку Бонферрони для post-hoc, α =0,0125).

По данным электролитного состава крови у больных с тяжёлой степенью НГА выявлена тенденция к повышению уровня натрия сыворотке крови - до 144,7±0,8 ммоль/л, что превышает значения у пациентов со среднетяжёлым течением (140,8±1,7 ммоль/л), у которых натрий находился в пределах

верхней границы нормы. У детей, которые имели анемию лёгкой степени значения натрия ($137,3 \pm 1,5$ ммоль/л), статистически существенно не отличались от здоровых детей ($138,4 \pm 2,2$ ммоль/л; $p_1 > 0,05$), что, по-видимому, связано с сохранностью гомеостатических механизмов при незначительных нарушениях оксигенации. Наряду с повышением уровня натрия в сыворотке крови у больных с НГА тяжёлой степени, наблюдали также тенденцию к возрастанию калия ($5,2$ [5,0; 5,3] ммоль/л). Данное изменение может быть обусловлено усиленным внутрисосудистым гемолизом и выходом калия из разрушающихся красных клеток крови, а также расстройствами мембранной проницаемости клеток. Однако концентрация калия оставалась в пределах референсных значений, что, вероятно, объясняется эффективной почечной экскрецией и вовлечением компенсаторных механизмов. Статистически значимых отличий не наблюдали при сравнении уровня калия у детей со среднетяжёлой степенью НГА ($4,5$ [4,1; 4,8] ммоль/л) с детьми из 1-й ($4,2$ [3,8; 4,7] ммоль/л), и контрольной ($4,0$ [3,7; 4,7] ммоль/л) групп ($p_{1-2} > 0,05$), что дополнительно подтверждает сохранность калиевого обмена при отсутствии массивного гемолиза.

На фоне нарушения натрий-калиевого насоса отмечали также расстройство кальций-фосфорного обмена. Итак, наиболее низкие значения Ca^+ - $0,8$ [0,7; 0,8] ммоль/л и P^- - $0,65$ [0,61; 0,68] ммоль/л были зарегистрированы у больных с тяжёлой анемией, что, по-видимому, обусловлены как мембранной нестабильностью, так и нарушением активности АТФ-зависимых транспортных систем в условиях хронической гипоксии и внутрисосудистого гемолиза. Концентрация (Ca^+ $1,8$ [1,7; 1,8] ммоль/л и P^- $0,68$ [0,65; 0,70] ммоль/л у пациентов со среднетяжёлой анемией статистически достоверно отличались от детей 1-й (Ca^+ $2,1$ [1,9; 2,1] ммоль/л, P^- $0,97$ [0,95; 1,06] ммоль/л и контрольной Ca^+ $2,2$ [2,3; 2,4] ммоль/л, P^- $0,99$ [0,94; 1,08] ммоль/л) групп, ($p_{1-2} < 0,001$), в то время как эти же значения между 1-й и контрольной группой не отличались ($p_1 > 0,05$).

Таким образом, у детей с лёгкой формой анемии концентрация натрия и калия статистически значимо не отличались от группы контроля, однако концентрация кальция и фосфора в этой группе находились на нижней границе допустимых величин, что демонстрировало начавшиеся проявления расстройства гомеостаза. Дети, которые имели анемию средней тяжести уровень натрия и калия у них оставались в границах допустимых физиологических норм, тогда как показатели кальция и фосфора были снижены, что детерминировано тканевым ацидозом и компенсаторным перераспределением ионов. Концентрация натрия и калия у детей с тяжёлым течением оставались на уровне верхних допустимых значений, при одновременном снижении кальция и фосфора, в результате значимого истощения буферных систем и нарушении остеотропного обмена.

Важно подчеркнуть, что по мере утяжеления анемического процесса, усугубления гипоксии, сопровождающейся развитием метаболического закисления внутренней среды совместно с дисбалансом электролитов крови - формируют дополнительное патогенетическое звено усиливающие клинические проявления анемического синдрома как при ЖДА, так и при НГА включая мышечную гипотонию, повышенную утомляемость, учащённое сердцебиение, эпизоды головокружения, и требуют комплексного подхода для коррекции.

3.4. Изменения в метаболизме циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у детей с анемиями.

Общеизвестно, что циклические нуклеотиды - цАМФ и цГМФ - благодаря способности трансформировать внешние сигналы являются внутриклеточными мессенджерами. Посредством инициации соответствующих киназ и регуляции фосфорилирования белков, они осуществляют координацию метаболических процессов (белков, фосфолипидов, углеводов), тем самым влияя на тканевые, клеточные и энергетические обмены. Для определения участия данных нуклеотидов в патогенетических аспектах развития анемий, а также для оценки их

потенциального диагностического и лечебного значения, было проведено исследование этих мессенджеров в сыворотке крови у 80 больных, страдающих анемией (40 ЖДА и 40 НГА) и среди 20 здоровых детей. В ходе анализа установили, статистически существенные отличия в значениях цАМФ и цГМФ, а также в их соотношении цАМФ/цГМФ у больных с анемией при сопоставлении со значениями здоровых детей. Полученные результаты указывают на дисбаланс сигнальных путей, опосредованных циклическими нуклеотидами, который, вероятно, отражает компенсаторно-адаптивные и дезадаптивные изменения в условиях гипоксии и метаболической перегрузки, присущих различным формам анемии.

3.4.1. Интерпретация результатов исследования циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у детей с железодефицитной анемией.

По итогам результатов исследования циклических нуклеотидов выявили, что у детей из группы контроля значения цАМФ составили 14,6 [13,8; 15,0] нмоль/л, цГМФ - 4,15 [3,50; 4,70] нмоль/л, а их соотношение цАМФ/цГМФ было равно 3,35 [3,05; 4,20]. По сравнению с контрольной группой, у детей с анемией выявлены противоположные изменения концентраций этих мессенджеров (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Показатели цАМФ и цГМФ до лечения у детей с ЖДА (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Железодефицитная анемия		P (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
цАМФ нмоль/л	14,6 [13,8; 15,0]	9,6 [9,3; 10,1] p ₁ <0,001	8,9 [8,6; 9,1] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
цГМФ нмоль/л	4,15 [3,50; 4,70]	6,20 [6,11; 6,49] p ₁ <0,001	6,85 [6,39; 7,17] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001
цАМФ/цГМФ	3,35 [3,05; 4,20]	1,50 [1,50; 1,55] p ₁ <0,001	1,20 [1,15; 1,35] p ₁ <0,001 p ₂ =0,002	<0,001

Примечание: p показатель статистической значимости различий между всеми группами по критерию Крускала-Уоллиса; post-hoc: p₁ – достоверные отличия от контроля; p₂ – различия между ЖДА средней и тяжёлой степени, определённых по критерию Данна.

При анемии средней степени тяжести содержание цАМФ равнялось 9,6 [9,3; 10,1] нмоль/л, что было статистически значимо выше, чем при тяжёлой анемии ($p_2 < 0,001$), однако оставалась достоверно ниже контрольных значений ($p_1 < 0,001$). Уровень цГМФ в этой группе находился на уровне 6,20 [6,11; 6,49] нмоль/л и существенно не отличался от значений, зарегистрированных при тяжёлой анемии ($p_2 > 0,05$), что указывает на устойчивую активность гуанилатциклазной системы, несмотря на различия в тяжести патологического состояния. Соотношение цАМФ/цГМФ составило 1,50 [1,50; 1,55], демонстрируя достоверные отличия от такового при тяжёлой анемии (1,20 [1,15; 1,35]; $p_2 = 0,002$), что подтверждает нарастание нарушений внутриклеточного сигнального равновесия по мере прогрессирования течения болезни.

У детей, с тяжёлой формой анемии, было зафиксировано выраженное уменьшение концентрации цАМФ до 8,9 [8,6; 9,1] нмоль/л ($p < 0,001$), что, вероятно, связано с пониженной активностью аденилатциклазы, возникающей при дефиците кислорода и энергетических ресурсов (АТФ), а также с нарушением сигнальных механизмов, участвующих в адаптации к гипоксии. Параллельно выявлено повышение уровня цГМФ до 6,85 [6,39; 7,17] нмоль/л ($p < 0,001$), что может быть следствием инициации гуанилатциклазной системы под воздействием оксида азота, синтез которого усиливается в условиях гипоксии. Эти сдвиги способствуют снижению соотношения цАМФ/цГМФ до 1,20 [1,15; 1,35], что интерпретируется как смещение внутриклеточной сигнальной активности в сторону гуанозинмонофосфат-зависимых каскадов.

3.4.2. Интерпретация результатов исследования циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) у детей с наследственными гемолитическими анемиями.

У детей, имеющих гемолитическую анемию наследственного происхождения тяжёлой степени соотношение цАМФ/цГМФ составило 0,60 [0,50; 0,70]. Наряду с этим, наблюдалась тенденция к снижению уровня цАМФ 5,9 [5,3; 6,3] нмоль/л, а цГМФ – напротив, был повышен до 9,35 [8,45; 10,25]

нмоль/л. Подобные сдвиги, вероятно обусловлены повреждением эритроцитов, и более глубоким дефицитом кислорода и АТФ в данной нозологической категории (Таблица 3.8).

У больных с НГА средней степени тяжести наблюдалась сходная динамика: значения цАМФ составили 6,3 [5,5; 7,2] нмоль/л, а цГМФ - 9,24 [8,05; 10,01] нмоль/л, что достоверно отличалось от контрольных значений ($p_1 < 0,001$). Соотношение этих внутриклеточных модуляторов в этой группе также оказалось резко сниженным - 0,65 [0,60; 0,75].

Таблица 3.8 - Показатели цАМФ и цГМФ до лечения у детей с НГА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Дети с НГА		P (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
цАМФ нмоль/л	14,6 [13,8; 15,0]	6,3 [5,5; 7,2] $p_1 < 0,001$	5,9 [5,3; 6,3] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
цГМФ нмоль/л	4,15 [3,50; 4,70]	9,24 [8,05; 10,01] $p_1 < 0,001$	9,35 [8,45; 10,25] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001
цАМФ/цГМФ	3,35 [3,05; 4,20]	0,65 [0,60; 0,75] $p_1 < 0,001$	0,60 [0,50; 0,70] $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	<0,001

Примечание: p показатель статистической значимости различий между всеми группами по критерию Крускала-Уоллиса; post-hoc: p_1 – достоверные отличия от контроля; p_2 – различия между НГА средней и тяжёлой степени, определённых по критерию Данна.

Как видно из таблицы 3.6. при сравнении вышеуказанных показателей между больными с НГА средней и тяжёлой степени, статистически существенных отличий не наблюдали ($p_2 > 0,05$), что может отражать наличие предельно выраженных нарушений уже на стадии средней тяжести заболевания. Вместе с тем, при соизмерении обеих групп с контролем, различия были достоверными ($p_1 < 0,001$), что подтверждает глубокое расстройство регуляторных механизмов, координирующих клеточный метаболизм и энергетический баланс.

Полученные данные по циклическим нуклеотидам у детей с анемиями (ЖДА и НГА) продемонстрировали единые закономерности, отражающие

фундаментальные механизмы нарушения внутриклеточной регуляции в условиях кислородного дефицита, наиболее выраженные при тяжёлой степени.

3.5. Оксидативно-антиоксидантный статус организма детей с анемиями.

С целью оценки состояния оксидативного и антиоксидантного баланса было обследовано 100 детей (40 с ЖДА, 40 с НГА и 20 здоровых детей). В рамках исследования определили уровень продукта распада перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид. Дополнительно проводилась оценка содержания антиоксидантных факторов – как неферментативной (СОД) и ферментативной (АК) природы, а также уровня СК.

3.5.1. Оксидативно-антиоксидантный статус организма детей с железодефицитной анемией.

Для подтверждения и оценки анализа перекисного окисления липидов, оценили уровень малондиальдегида у больных с дефицитом железа средней и тяжёлой степени. Согласно данным таблицы 3.9., самое высокое значение малондиальдегида 1,45 [1,30; 1,81] мкмоль/л, фиксировалось у детей с тяжёлой формой железодефицита и достоверно превышало показатели контрольной группы, составлявшие 0,58 [0,47; 0,64] мкмоль/л; ($p_1 < 0,001$).

Таблица 3.9 - Уровень МДА до лечения у детей с ЖДА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Железодефицитная анемия		P (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
МДА мкмоль/л	0,58 [0,47; 0,64]	1,03 [0,98; 1,10] $p_1 < 0,001$	1,45 [1,30; 1,81] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,003$	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p_1 – относительно группы контроля; p_2 – отличие от показателей с тяжёлой формой ЖДА (post-hoc с применением критерия Данна).

У обследованных пациентов с ЖДА средней степени уровень малонового диальдегида (1,03 [0,98; 1,10] мкмоль/л) отражал тенденцию к снижению выраженности перекисного окисления липидов по сравнению с детьми, имеющими тяжёлую анемию ($p_2 = 0,003$). В то же время, при

сопоставлении с показателями контрольной группы, содержание МДА оставалось достоверно выше, что позволяет предположить о продолжающемся дисбалансе между прооксидантными и антиоксидантными системами даже при умеренном значении гемоглобина ($p_1 < 0,001$).

В результате активации процессов СРО, претерпели изменения параметры антиоксидантной системы, а именно, ферментативные и неферментативные компоненты (СОД и АК), что демонстрирует вовлечённость этих звеньев в нейтрализацию избыточных свободных радикалов. У детей с тяжёлой степенью ЖДА зафиксировано значительное уменьшение уровня СОД - 9,5 [8,9; 9,8] Ед/мл, а также АК - 45,5 [43,9; 47,5] ммоль/л по сравнению с аналогичными показателями у здоровых детей: СОД - 15,1 [14,6; 15,6], АК - 73,3 [70,6; 74,9] ($p_1 < 0,001$). (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Показатели АОЗ до лечения у детей с ЖДА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Железодефицитная анемия		p (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
СОД Ед/мл	15,1 [14,6; 15,6]	15,2 [14,8; 15,6] $p_1 > 0,05$	9,5 [8,9; 9,8] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
АК ммоль/л	73,3 [70,6; 74,9]	51,4 [49,5; 54,0] $p_1 < 0,001$	45,5 [43,9; 47,5] $p_1 < 0,001$ $p_2 = 0,005$	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p_1 – относительно группы контроля; p_2 – отличие от показателей с тяжёлой формой ЖДА (post-hoc с применением критерия Данна).

У больных со средней степенью анемии уровень СОД (15,2 [14,8; 15,6] Ед/мл) не отличался от значений контрольной группы ($p_1 > 0,05$), что может указывать на поддержание активности ферментативного звена антиоксидантной защиты на данном этапе. В то же время концентрация АК в этой же группе (51,4 [49,5; 54,0] ммоль/л) была достоверно ниже, чем в группе здоровых детей ($p_1 < 0,001$). Выявленные изменения позволяют заключить, что при данном виде анемии в первую очередь инициируются низкомолекулярные неферментные антиоксиданты. Лишь при дальнейшем усилении СРО вовлекается и ферментативное звено, в частности СОД, что подтверждает

стадийность развития антиоксидантного ответа в условиях оксидативного стресса.

Также изучили содержание сиаловых кислот у наблюдаемых детей, где выявили тенденцию к снижению их концентрации (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Уровень СК до лечения у детей с ЖДА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Железодефицитная анемия		p (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
СК ммоль/л	1,83 [1,80; 1,90]	1,23 [0,96; 1,40] p ₁ <0,001	0,93 [0,89; 1,03] p ₁ <0,001 p ₂ >0,05	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – относительно группы контроля; p₂ – отличие от показателей с тяжёлой формой ЖДА (post-hoc с применением критерия Данна).

Наименьшее значение СК зафиксировано у детей с тяжёлой степенью ЖДА - 0,93 [0,89; 1,03], что достоверно ниже, чем у показателей здоровых сверстников - 1,83 [1,80; 1,90], (p₁ <0,001), что позволяет предположить истощение запасов клеточных структур и нарушение синтеза или секреции гликоконъюгатов при недостатке железа. Однако при сопоставлении этих данных, той же группы с детьми среднетяжёлой степени 1,23 [0,96; 1,40], статистических различий выявлено не было (p₂>0,05), что может отражать схожесть метаболических изменений в условиях интенсивной недостаточности феррума. Тем не менее, у пациентов 2-ой группы уровень СК оставался ниже, чем в контрольной группы (p₁ <0,001), даёт основание полагать раннюю активацию нарушений углеводного обмена и изменения мембранных структур, происходящих на субклиническом этапе патогенеза.

3.5.2. Оксидативно-антиоксидантный статус организма детей с наследственными гемолитическими анемиями.

Изменения указанных выше показателей были также зафиксированы у наблюдаемых детей с гемолитическими анемиями наследственного происхождения.

У больных с тяжёлой степенью заболевания уровень МДА достигал максимальных значений - 3,10 [2,95; 3,13] мкмоль/л, что достоверно превышало показатели как детей с анемией средней тяжести (2,13 [2,10; 2,20] мкмоль/л), так и здоровых сверстников (0,58 [0,47; 0,64] мкмоль/л) ($p < 0,001$) (Таблица 3.12). Данные изменения при тяжёлом течении анемии, возможно, связаны сочетанным воздействием нескольких факторов: хронической гипоксией и регулярными эпизодами разрушения красных кровяных клеток, характеризующихся повышенным высвобождением феррума, а также постоянно циркулирующими фрагментами гемолизированных эритроцитов, которые инициируют цепные реакции липидной пероксидации.

Таблица 3.12 - Уровень МДА до лечения у детей с НГА (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Дети с НГА		P (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
МДА мкмоль/л	0,58 [0,47; 0,64]	2,13 [2,10; 2,20] $p_1 < 0,001$	3,10 [2,95; 3,13] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p_1 – относительно группы контроля; p_2 – отличие от показателей с тяжёлой формой НГА (post-hoc с применением критерия Данна).

Умеренное повышение МДА у детей со среднетяжёлой НГА также сопровождалось достоверным отклонением от нормы ($p_1 < 0,001$), что подтверждает вовлечённость оксидативных механизмов даже на более ранних стадиях заболевания. Однако степень активации ПОЛ у данной группы была менее интенсивна при сопоставлении с тяжёлой формой анемии, что может быть обусловлено частично сохраняющейся эффективностью антиоксидантной защиты.

Длительная активация перекисного окисления липидов приводит к прогрессирующему истощению функциональных резервов антиоксидантной системы организма. Полученные результаты убедительно подтверждают данное положение. Так, у детей с тяжёлой формой анемии зарегистрированы минимальные значения как ферментативного (СОД - 7,2 [7,1; 7,6]), так и

неферментативного (АК - 39,3 [38,9; 39,7]) звена АОЗ (Таблица 3.13). Указанные данные говорят о снижении способности организма эффективно нейтрализовать активные формы кислорода, что способствует углублению оксидативного стресса. У пациентов со средней тяжестью анемии наблюдалось умеренное уменьшение антиоксидантов: уровень СОД составил - 9,5 [8,9; 9,8], АК - 45,5 [43,9; 47,5], что указывает на менее интенсивное, но уже формирующееся несоответствие между выраженностью прооксидантных процессов и возможностями их биохимической нейтрализации.

Таблица 3.13 - Показатели АОЗ до лечения у детей с НГА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Дети с НГА		p (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
СОД Ед/мл	15,1 [14,6; 15,6]	9,5 [8,9; 9,8] p ₁ <0,001	7,2 [7,1; 7,6] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
АК ммоль/л	73,3 [70,6; 74,9]	45,5 [43,9;47,5] p ₁ <0,001	39,3 [38,9; 39,7] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – относительно группы контроля; p₂ – отличие от показателей с тяжёлой формой НГА (post-hoc с применением критерия Данна).

При анализе сравнения данных, полученных у детей с наследственными формами гемолитических анемий, были обнаружены достоверные отличия (p <0,001) по отношению к контрольной группе. Это отражает выраженное угнетение антиоксидантной активности на фоне хронического гемолиза, излишнего выхода свободного феррума и перманентной гипоксией, что в свою очередь, усиливает редокс-гомеостаза и способствует дальнейшему прогрессированию оксидативного повреждения тканей. Кроме того, изучили содержание сиаловых кислот у наблюдаемых детей с НГА, где выявили тенденцию к уменьшению их концентрации (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 - Уровень СК до лечения у детей с НГА (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контрольная (n =20)	Дети с НГА		p (df =2)
		Среднетяжёлая степень (n =20)	Тяжёлая степень (n =20)	
СК ммоль/л	1,83 [1,80; 1,90]	0,80 [0,74; 0,88] p ₁ <0,001	0,60 [0,57; 0,64] p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001

Примечание: уровень p указывает на достоверность различий между всеми группами (по критерию Крускала-Уоллиса); post-hoc: p₁ – относительно группы контроля; p₂ – отличие от показателей с тяжёлой формой НГА (post-hoc с применением критерия Данна).

Наименьшая концентрация СК отмечена в группе с НГА тяжёлой степени - 0,60 [0,57; 0,64], по сравнению со среднетяжёлой - 0,80 [0,74; 0,88] и контрольной - 1,83 [1,80; 1,90] групп, (p <0,001). Уровень сиаловых кислот у пациентов во 2-ой группе был умеренно снижен по отношению к больным, имеющими анемию тяжёлой степени. Указанные изменения, могут быть связаны с нарушением целостности мембран красных кровяных телец, в условиях хронической гипоксии и инициации ПОЛ. Это, в свою очередь, показывает прогрессирующее структурно-функциональное истощение клеточных защитных механизмов.

Таким образом, оба типа анемий сопровождаются выраженными нарушениями оксидативного баланса, при значительном снижении уровня гемоглобина. Однако наследственные формы гемолитических анемий характеризуются более глубокими реакциями дестабилизации окислительно-антиоксидантной системы.

3.6. Корреляционный анализ показателей детей с анемиями.

Проведённый анализ корреляции у детей с железодефицитной анемией показал наличие положительных и отрицательных взаимосвязей между концентрацией гемоглобина, уровнем СЖ и ФР, а также показателем ПОЛ (МДА), компонентами АОЗ (СОД и АК) и параметрами кислотно-основного состояния крови (pH, pO₂, HCO₃⁻) (Рисунок 3.1).

Так, высокая степень положительной корреляции отмечено между гемоглобином и СЖ (r=0,74, p <0,001), кроме того, аналогичная связь

обнаружена между гемоглобином и ФР ($r=0,73$, $p < 0,001$), однако между ФР и СЖ наблюдали весьма высокую положительную степень корреляции ($r=0,90$, $p < 0,001$).

Между гемоглобином и МДА выявили ($r = - 0,50$, $p = 0,001$), умеренную отрицательную степень корреляции, в то время как между СЖ и МДА ($r = - 0,66$, $p < 0,001$), а также ФР и МДА ($r = - 0,66$, $p < 0,001$) наблюдали заметную отрицательную степень корреляции. Указанные изменения демонстрируют, что по мере уменьшения значения гемоглобина, СЖ и ФР, увеличивается уровень малондиальдегида, отражающий инициацию свободнорадикальных процессов.

При сравнении гемоглобина и СОД ($r=0,83$, $p < 0,001$), а также СЖ и СОД ($r=0,88$, $p < 0,001$) наблюдали высокую положительную степень корреляции, однако между ФР и СОД ($r=0,83$, $p < 0,001$) положительная корреляционная связь была весьма высокой степени. Кроме того, между гемоглобином и АК ($r=0,67$, $p < 0,001$), а также ФР и АК ($r=0,68$, $p < 0,001$) была заметная положительная связь, однако между СЖ и АК ($r=0,88$, $p < 0,001$) данная связь достигала высокой степени корреляции. Положительные корреляции, указывают на роль антиоксидантной системы в сдерживании окислительного повреждения клеток.

HGB									
СЖ	0,74 p<0,001								
ФР	0,73 p<0,001	0,90 p<0,001							
МДА	-0,50 p=0,001	-0,66 p<0,001	-0,66 p<0,001						
СОД	0,83 p<0,001	0,88 p<0,001	0,91 p<0,001	-0,67 p<0,001					
АК	0,67 p<0,001	0,75 p<0,001	0,68 p<0,001	-0,38 p=0,016	0,68 p<0,001				
pH	0,73 p<0,001	0,77 p<0,001	0,81 p<0,001	-0,55 p<0,001	0,83 p<0,001	0,65 p<0,001			
pO2	0,79 p<0,001	0,88 p<0,001	0,91 p<0,001	-0,61 p<0,001	0,91 p<0,001	0,80 p<0,001	0,91 p<0,001		
НСО3	0,55 p<0,001	0,82 p<0,001	0,78 p<0,001	-0,57 p<0,001	0,79 p<0,001	0,60 p<0,001	0,74 p<0,001	0,80 p<0,001	
	HGB	СЖ	ФР	МДА	СОД	АК	pH	pO2	НСО3

Рисунок 3.1 - Коэффициенты корреляции Пирсона показателей у пациентов с ЖДА (n =40).

Положительная высокая степень корреляции выявлено между гемоглобином и рН ($r=0,73$, $p < 0,001$), аналогичная связь была между СЖ и рН ($r=0,77$, $p < 0,001$), а также ФР и рН ($r=0,81$, $p < 0,001$). Корреляционная связь между гемоглобином и парциальным давлением кислорода ($r=0,79$, $p < 0,001$) была положительно высокой, схожие зависимости также выявлены между СЖ и pO_2 ($r=0,88$, $p < 0,001$); ФР и pO_2 ($r=0,91$, $p < 0,001$), однако у последних связь была весьма высокой степени. Оценка взаимосвязи между показателями гемоглобина и HCO_3^- ($r=0,55$, $p < 0,001$) выявил положительную корреляционную связь заметной степени, однако между СЖ ($r=0,82$, $p < 0,001$) и ФР ($r=0,78$, $p < 0,001$) данная связь достигала высокой степени. Взаимосвязь с данными параметрами подчёркивает участие кислотно-основного баланса в компенсаторных реакциях организма при анемии.

У наблюдаемых пациентов с НГА также провели анализ корреляции между такими же показателями, как при дефиците феррума. Полученные результаты показали как положительные, так и отрицательные статистически значимые ассоциации различной силы. Так, между значениями гемоглобина и СЖ ($r=-0,62$ $p < 0,001$) выявлена заметная отрицательная зависимость, в то время как связь с ФР ($r=-0,31$ $p=0,055$) носила умеренный отрицательный характер. Взаимоотношение показателей СЖ и ФР ($r=0,30$ $p=0,061$) оказалось положительным, также умеренной силы (Рисунок 3.2).

Связь между гемоглобином и МДА ($r=-0,85$ $p < 0,001$) была отрицательной и высокой степени, тогда как ассоциации между СЖ и МДА ($r=0,58$ $p < 0,001$) и между ФР и МДА ($r=0,35$ $p=0,025$) носили положительный характер – соответственно заметной и умеренной степени.

При оценке гемоглобина с СОД ($r=0,73$ $p < 0,001$) и гемоглобина с АК ($r=0,84$ $p < 0,001$) отмечены идентично высокие положительные связи.

HGB									
СЖ	-0,62 p<0,001								
ФР	-0,31 p=0,055	0,30 p=0,061							
МДА	-0,85 p<0,001	0,58 p<0,001	0,35 p=0,025						
СОД	0,73 p<0,001	-0,48 p=0,002	-0,38 p=0,015	-0,87 p<0,001					
АК	0,84 p<0,001	-0,62 p<0,001	-0,35 p=0,029	-0,87 p<0,001	0,81 p<0,001				
pH	0,82 p<0,001	-0,51 p<0,001	-0,49 p=0,001	-0,88 p<0,001	0,83 p<0,001	0,82 p<0,001			
pO2	0,68 p<0,001	-0,56 p<0,001	-0,32 p=0,046	-0,82 p<0,001	0,70 p<0,001	0,75 p<0,001	0,75 p<0,001		
HCO3	0,76 p<0,001	-0,48 p=0,002	-0,42 p=0,007	-0,86 p<0,001	0,77 p<0,001	0,77 p<0,001	0,80 p<0,001	0,72 p<0,001	
	HGB	СЖ	ФР	МДА	СОД	АК	pH	pO2	HCO3

Рисунок 3.2 - Коэффициенты корреляции Пирсона показателей у пациентов с НГА (n =40).

Напротив, между СЖ и СОД ($r = -0,48$ $p=0,002$), ФР и СОД ($r = -0,38$ $p=0,015$), а также ФР и АК ($r = -0,35$ $p=0,029$) обнаружены умеренные отрицательные зависимости, тогда как между СЖ и АК ($r = -0,62$ $p<0,001$) отрицательная взаимосвязь достигла заметной степени.

Положительная высокая степень корреляции отмечено между гемоглобином и рН ($r = 0,82$, $p<0,001$). Однако между СЖ и рН ($r = -0,51$ $p<0,001$), а также ФР и рН ($r = -0,49$, $p=0,001$) зависимость была отрицательной - соответственно заметной и умеренной силы.

Положительная связь заметной и высокой степени наблюдалась между гемоглобином и pO_2 ($r=0,68$ $p<0,001$), а также между гемоглобином и HCO_3^- ($r=0,76$ $p<0,001$). Тогда как, между СЖ и pO_2 ($r = -0,56$ $p<0,001$) и между ФР и pO_2 ($r = -0,32$ $p=0,046$) выявлены отрицательные связи заметной и умеренной степени. Наряду с этим, связь корреляции была также отрицательной между значениями СЖ и HCO_3^- ($r = -0,48$ $p=0,002$), а также ФР и HCO_3^- ($r = -0,42$ $p=0,007$) и соответствовала умеренной степени.

С клинических позиций выявленные связи подтверждают, что усугубление гипоксии сопровождается не только нарастанием оксидативного стресса, но и формированием более тяжёлой симптоматики: выраженной слабости, тахикардии, одышки, сниженной толерантности к нагрузкам при обоих видах анемии, а при наследственных формах анемии – частыми эпизодами гемолитических кризов и признаками билирубиновой интоксикации.

В группе пациентов с НГА, находившихся в условиях стационарного наблюдения, у 3 (1,92%) больных была выполнена спленэктомия, обусловленная частыми гемолитическими кризами, выраженной потребностью к гемотрансфузиям, а также значительной спленомегалией (нижний полюс селезёнки достигал проекции малого таза). Летальные исходы, составившие 2,56% случаев (4 больных), наблюдались у детей с гомозиготной бета-талассемией и были связаны с развитием сердечно-лёгочной недостаточности.

Проведённое исследование у детей с ЖДА и НГА выявило, что гипоксия, возникающая при этих состояниях, вызывает нарушение вентиляционной способности лёгких, дисбаланс кислотно-основного и электролитного гомеостаза, запускает процесс свободно-радикального окисления и дискоординацию работы вторичных модуляторов (цАМФ, цГМФ). Важно отметить, что степень изменений данных параметров была значительно более выражена у детей с наследственными формами анемий при сопоставлении с показателями у детей с недостатком железа. Это свидетельствует о более тяжёлом метаболическом и оксидативном стрессовом фоне при НГА, обусловленном генетическими особенностями и более интенсивным разрушением красных клеток крови.

Данные результаты подчёркивают необходимость более ранней и активной метаболической коррекции при обоих анемиях для предотвращения усугубления клинической манифестации и развития осложнений.

ГЛАВА 4. Эффективность метаболической коррекции в комплексной терапии детей с железодефицитной и наследственными гемолитическими анемиями.

В результате проведённого комплексного анализа установлено, что при ЖДА, дефицит феррума является ключевым звеном патогенеза, инициирующим развитие гемической гипоксии. Последняя, выступая универсальным нарушением тканевого дыхания, обуславливает каскад изменений, включающих существенные отклонения параметров ФВД, дестабилизацию газового обмена, смещение кислотно-основного и электролитного равновесия, а также функциональную дезорганизацию системы ПОЛ и АОЗ. Кроме того, выявлены нарушения в регуляторных механизмах вторичных модуляторов.

А при НГА ведущую роль в формировании патологических изменений играет интенсивный гемолиз, при котором одновременно реализуются два взаимодополняющих патогенетических механизма: формирование гипоксии и перегрузка организма железом, сочетающаяся с гипербилирубинемией. Совокупное действие указанных факторов обуславливает более глубокое и выраженное нарушение вентиляционной способности лёгких, сдвиги кислотно-щелочного и электролитного гомеостаза, активацию процессов ПОЛ и АОС, а также значительную дискоординацию функционирования системы вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ).

Системный анализ полученных данных, позволяет заключить, что не только дефицит, но и перегрузка организма железом являются мощными триггерами дестабилизации гомеостатических механизмов внутренней среды. Данный факт служит патофизиологическим обоснованием целесообразности применения метаболической коррекции в комплексной терапии указанных патологических состояний.

Согласно данным международных и отечественных клинических протоколов по ведению пациентов с ЖДА, базисной терапией считается применение железосодержащих препаратов в сочетании с рациональной

коррекцией пищевого рациона. В случае гемолитических анемиях наследственного происхождения терапевтическая тактика предусматривает использование хелаторных средств и гормональной терапии при наличии соответствующих показаний. Наряду с этим, при обоих вариантах анемий - как при ЖДА, так и при НГА – протоколами допускается проведение гемотрансфузионной терапии по жизненным показаниям. Дополнительно, в рамках комплексного подхода, клиническими документами обоснована целесообразность назначения метаболической терапии при данных видах анемий.

При ЖДА, детям в качестве этиотропной терапии назначали препараты железа (феррумлек, ферсинол, тотема, ротафер). Терапевтическая дозировка подбиралась с учётом возраста и клинико-лабораторных данных (от 3 до 11 лет – 25-60 мг/сут, старше 12 лет 70-100 мг/сут). Кроме того, пациентам с анемией среднетяжёлой и тяжёлой степени, после достижения стабилизации основных показателей, назначалась поддерживающая доза железа на $\frac{1}{2}$ ниже терапевтической дозы в сутки. Длительностью от трёх до шести месяцев, с целью полного восстановления запасного фонда железа в организме. Дополнительно, девочкам пубертатного возраста, с целью профилактики рецидива дефицита, проводились циклические курсы приёма препаратов железа еженедельно в течение года, начиная с первого дня каждой менструации.

У больных с НГА в качестве хелаторной терапии применяли десферал (дерефоксамин) из расчёта 10 мг/кг/сут, с учётом клинико-лабораторных данных.

Больные с ЖДА и НГА также получали витамины группы В, аскорбиновую кислоту и фолиевую кислоту. Гемотрансфузию проводили строго по жизненным показаниям (10-15 мл/кг), учитывая при этом не только концентрацию гемоглобина, но и степень тяжести анемических симптомов.

Применение метаболической коррекции играет значимую роль в составе комплексной терапии больных, которые имеют анемию, так как она обладает

не только лечебным эффектом, но и предотвращает развитие многих осложнений. Эффективность применения метаболической терапии отражены в научной работе Давлатовой С.Н. где автором отмечена положительная динамика показателей и адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы у детей с НГА и ЖДА. Автором в качестве препаратов метаболической направленности предложено использование кокарбоксилазы, рибофлавина – мононуклеотида, пантотената кальция и липоевой кислоты. Однако, с практической точки зрения, данная схема в условиях педиатрической клинической практики представляется достаточно трудоёмкой для реализации. Это связано с тем, что она включает несколько фармакологических компонентов, каждый из которых требует многократного введения в организм ребёнка в течении курса лечения, что в свою очередь, повышает нагрузку на пациента и может снижать приверженность к терапии.

В ходе нашей научной работы, с учётом вышесказанных нарушений внутренней среды организма как при ЖДА, так и при НГА, обследованным больным назначили инфузионный, сукцинат-содержащий препарат «Ремаксол».

«Ремаксол» является препаратом, комбинирующий свойства сбалансированного ионного раствора, антиоксидантного, гепатопротекторного и антигипоксического средства. Данные эффекты достигаются благодаря составу «Ремаксола», включающий в себя естественные метаболиты: янтарная кислоты, инозин (рибоксин), никотинамид, метионин и компоненты: N-метилглукзамин, натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид, которые обеспечивают необходимую осмолярность инфузионному раствору. Фармакологическое действие связано с сочетанным взаимодействием естественных метаболитов данного препарата, которые являются активаторами сукцинатаоксидазного звена дыхательной цепи.

Согласно исследованиям последних лет установлено, что янтарная кислота, осуществляет свои эффекты не только как интермедиант цикла

трикарбоновых кислот, стимулируя взаимодействия ФАД-зависимых дегидрогеназ (более устойчивых к гипоксии) с НАД – зависимыми оксидазами, обеспечивая тем самым энергопродукцию в клетках организма, но и через специфические лиганд рецепторы, связанных с G-белками клеточных мембран, реализуя адаптацию клеток к дефициту кислорода. Стоит отметить, что входящий в состав препарата никотинамид, также активизирует НАД - зависимое звено цикла Кребса, поддерживая этим энергоснабжение на клеточном уровне.

Гепатопротекторное действие осуществляется за счёт метионина, который превращаясь в S-аденозилметионин, участвует в продукции, фосфолипидов, лецитина, а также оказывает липотропное действие, снижая уровень билирубина и его фракций, улучшая его экскрецию в желчь. Помимо этого, S-аденозилметионин имеет мягкий антидепрессивный эффект.

Благодаря инозину повышается синтез не только макроэргических соединений как аденозинтрифосфат и гуанозинтрифосфат, ещё и циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ).

В ходе исследования изучили результаты терапии 30 детей с ЖДА и НГА (среднетяжёлой и тяжёлой), которые помимо базисного лечения получали препарат ремаксол. Данная категория больных составили 1 группу, 2 группу составили 30 пациентов с ЖДА и НГА, которые не получали ремаксол, кроме основной терапии.

Препарат ремаксол назначали из расчёта 6-10 мл/кг в виде внутривенной инфузии в течение 5-7 дней.

Клиническое наблюдение пациентов 1-й и 2-й группы показало, что у детей 1-й группы, получавших ремаксол, симптомы анемического синдрома значительно уменьшились по сравнению со 2-й группой и во время выписки, никаких жалоб не отмечали, в то время как у 2-й группы оставались жалобы на незначительную слабость и утомляемость. Кроме того, у больных первой группы к концу 1-й недели терапии выявили значительное нарастание

концентрации гемоглобина до 10-15 г/л, по сравнению с детьми 2-й группы, у которых отмечали до 5-7 г/л.

На фоне проведённой терапии у пациентов с железodefицитным состоянием отмечено, что концентрация гемоглобина и число эритроцитов, а также значения СЖ и ФР достигли референсных диапазонов. (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Динамика нарастания гемоглобина, эритроцитов, СЖ, ФР у детей с ЖДА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	Железодефицитная анемия среднетяжёлой степени		Железодефицитная анемия тяжёлой степени		P
	До лечения	После Лечения	До Лечения	После лечения	
Гемоглобин (г/л)	83,0 [75,0; 87,0]	122,0 [120,0; 123,0]	60,0 [52,0;68,0]	120,5 [120,0;122,0]	<0,001
Эритроциты (10 ¹² /л)	3,0 [2,7; 3,1]	4,0 [4,0; 4,2]	2,0 [1,9;2,0]	3,9 [3,9;4,0]	<0,001
СЖ (мкмоль/л)	6,2 [5,9; 6,5]	13,3 [12,0; 14,7]	3,3 [2,8; 3,9]	12,6 [10,2; 13,8]	<0,001
ФР (мкг/л)	6,2 [6,0; 6,4]	18,9 [17,7; 20,4]	3,0 [2,4; 3,7]	21,9 [20,4; 24,1]	<0,001

Примечание: значение p отражает уровень значимости различий между показателями, зарегистрированных до и после терапии, рассчитанный с использованием критерия Вилкоксона.

У наблюдаемых детей с дефицитом железа лёгкой степени значения гемоглобина и эритроцитов до лечения 109,0 [108,0; 110,5], 3,7 [3,7; 3,8] и после лечения 121,5 [121,0; 124,5], 4,0 [3,9; 4,1] также достигли нормальных уровней, кроме того, были приближены к аналогичным показателям здоровых детей. А также значения СЖ 7,7 [7,2; 8,1] и ФР 6,8 [6,5; 6,9] до и 10,8 [9,7; 12,2] и 14,9 [13,3; 15,8] после лечения у данной категории больных значительно отличался.

Важно отметить, что у больных с гемолитическими анемиями наследственного происхождения выраженность клинических проявлений анемии уменьшились, но не исчезли полностью, как и то, что концентрация гемоглобина статистически значимо увеличилась (p <0,001), но не достигала уровня референсных значений. (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Динамика нарастания гемоглобина и эритроцитов у детей с НГА (Ме [Q1; Q3])

Показатель	НГА среднетяжёлой степени		НГА тяжёлой степени		Р
	До Лечения	После Лечения	До лечения	После лечения	
Гемоглобин (г/л)	74,0 [71,0; 83,0]	115,0 [112,0; 119]	55,0 [48,0; 58,0]	94,0 [90,0; 98,0]	<0,001
Эритроциты (10¹²/л)	2,1 [2,0; 2,1]	3,6 [3,4; 3,8]	1,9 [1,8; 2,0]	2,5 [2,2; 2,7]	<0,001

Примечание: величина р указывает на статистическую значимость различий показателей до и после лечения, определённую с использованием критерия Вилкоксона.

Следует подчеркнуть, что у больных с НГА лёгкой степени тяжести до начала терапии значения гемоглобина и эритроцитов составляли 100,0 [96,5; 107,5] и 3,1 [3,0; 3,2]. После завершения курса терапии параметры повысились 119,0 [118,0; 120,0] и 3,8 [3,7; 3,9], но не были приближены к аналогичным показателям здоровых детей.

Кроме того, у больных при НГА на фоне ремаксола отмечали статистически значимое снижение уровня билирубина за счёт непрямой фракции, концентрация которого достигла референсных значений. В то время как у больных с анемией тяжёлой степени значение билирубина снизились статистически значимо ($p < 0,001$), но не достигли нормальных диапазонов (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 - Динамика изменения ОБЛ, СЖ и ФР у детей с НГА после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель	НГА среднетяжёлой степени		НГА тяжёлой степени		Р
	До Лечения	После Лечения	До лечения	После лечения	
ОБЛ (мкмоль/л)	47,3 [36,5; 50,9]	19,0 [18,0; 19,7]	73,2 [69,3; 78,6]	25,4 [23,7; 26,5]	<0,001
СЖ (мкмоль/л)	30,8 [18,7; 40,6] P=0,003	28,2 [18,7; 37,5] P=0,003	50,5 [33,5; 67,9]	44,0 [30,1; 53,5]	<0,001
ФР (мкг/л)	150,2 [36,7; 163,5] P=0,003	141,3 [36,7; 151,5] P=0,003	608,6 [320,1; 1319,4]	456,3 [286,6; 998,7]	<0,001

Примечание: р - уровень достоверности изменений параметров до и после терапии, рассчитанный по критерию Вилкоксона.

У данной категории пациентов наблюдалось снижение размеров печени и селезёнки по сравнению с исходными до начала проведения терапии.

Стоит отметить, что динамика изменения клинических и лабораторных проявлений у детей с гемолитическими анемиями наследственного происхождения, по нашему мнению, связана с особенностями этиопатогенетического развития данной патологии. При которой наблюдается более тяжёлая гипоксия, имеющая хронический характер, на фоне чего отмечается наиболее глубоочайшие метаболические изменения в клетках, приводящие к полной дезорганизации внутренней среды организма.

На фоне базисной терапии анемий (ЖДА и НГА) в сочетании с инфузионным раствором «Ремаксол» отмечали значимые изменения показателей ФВД. У пациентов с ЖДА после лечения все вышеуказанные параметры функции внешнего дыхания статистически достоверно отличались от таковых до лечения и достигли должных величин. (Таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Параметры ФВД у детей с ЖДА после лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметр ФВД %	ЖДА легкой Степени		P	ЖДА среднетяжёлой Степени		P
	До Лечения	После Лечения		До лечения	После лечения	
ЖЕЛ	86,0 [84,9; 87,1]	86,8 [85,8; 87,9]	=0,004	84,5 [82,8; 86,0]	86,7 [85,3; 87,0]	=0,003
ФЖЕЛ	85,2 [84,4; 85,9]	86,8 [85,6; 87,4]	=0,014	83,6 [82,9; 84,0]	86,1 [85,3; 87,1]	<0,001
ОФВ₁	85,4 [84,1; 86,5]	86,5 [85,8; 87,7]	=0,003	83,0 [82,2; 83,5]	85,4 [84,1; 86,1]	=0,001
ОФВ₁/ФЖЕЛ	91,6 [90,5; 93,3]	94,1 [93,2; 95,0]	<0,001	90,0 [89,5; 91,1]	93,5 [93,2; 94,7]	<0,001
ПСВ	74,6 [73,7; 75,1]	75,5 [74,9; 76,9]	=0,009	73,1 [72,8; 74,5]	74,8 [73,9; 75,2]	=0,006
СОС₂₅₋₇₅	75,1 [74,5; 75,5]	75,8 [74,7; 76,8]	>0,05	73,1 [72,8; 74,0]	75,1 [74,7; 75,4]	=0,001
МОС₂₅	74,1 [73,8; 75,2]	75,1 [74,6; 76,1]	=0,006	74,1 [73,8; 75,2]	75,1 [74,6; 76,1]	=0,006
МОС₅₀	73,6 [73,3; 74,1]	75,3 [75,0; 76,3]	<0,001	73,6 [73,3; 74,1]	75,3 [75,0; 76,3]	<0,001

Примечание: p - уровень достоверности изменений параметров до и после терапии, рассчитанный по критерию Вилкоксона.

Дети, которые имели анемию тяжёлой степени до лечения параметры ФВД были снижены, однако после терапии все показатели соответствовали должным величинам (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 - Параметры ФВД у детей с ЖДА после лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметр ФВД %	Железодефицитная анемия тяжёлой степени		Р
	До лечения	После лечения	
ЖЕЛ	83,9 [83,0; 85,0]	86,5 [85,1; 87,9]	=0,001
ФЖЕЛ	78,6 [78,0; 79,1]	86,6 [84,9; 87,1]	<0,001
ОФВ₁	78,3 [77,9; 79,0]	87,0 [85,2; 87,7]	<0,001
ОФВ₁/ФЖЕЛ	89,3 [88,5; 89,6]	93,1 [91,6; 94,6]	<0,001
ПСВ	71,9 [71,5; 72,4]	75,4 [74,9; 76,8]	<0,001
СОС₂₅₋₇₅	72,4 [71,5; 73,0]	75,6 [74,3; 76,8]	<0,001
МОС₂₅	73,1 [72,9; 73,9]	76,0 [75,3; 77,1]	<0,001
МОС₅₀	72,5 [72,0; 73,0]	75,8 [75,4; 76,6]	<0,001

Примечание: р - уровень достоверности изменений параметров до и после терапии, рассчитанный по критерию Вилкоксона.

Статистически значимые изменения аналогичных параметров ФВД после терапии, также наблюдали у пациентов с НГА (Таблица 4.6).

Таблица 4.6 - Параметры ФВД у детей с НГА после лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметр ФВД %	НГА лёгкой степени		Р	НГА среднетяжёлой степени		Р
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
ЖЕЛ	82,1 [81,0; 83,4]	85,4 [84,7; 86,1]	<0,001	74,7 [73,1; 79,3]	81,1 [80,4; 82,9]	<0,001
ФЖЕЛ	81,1 [80,4; 82,0]	83,8 [83,0; 84,8]	<0,001	76,3 [75,1; 77,7]	81,0 [80,3; 82,7]	<0,001
ОФВ₁	81,8 [80,7; 83,0]	84,6 [83,1; 85,6]	<0,001	77,2 [76,0; 78,5]	80,1 [79,8; 81,0]	<0,001
ОФВ₁/ФЖЕЛ	94,8 [93,6; 95,5]	91,9 [90,5; 93,2]	<0,001	97,0 [96,0; 97,7]	93,1 [91,4; 94,7]	<0,001
ПСВ	74,9 [73,4; 75,9]	75,1 [74,0; 75,8]	>0,05	73,9 [72,8; 74,8]	74,9 [74,1; 75,6]	>0,05
СОС₂₅₋₇₅	76,2 [74,5; 77,2]	75,3 [75,1; 76,9]	>0,05	74,3 [72,8; 75,8]	74,3 [72,8; 75,8]	>0,05
МОС₂₅	75,1 [74,3; 76,0]	74,9 [74,2; 75,6]	>0,05	74,1 [73,9; 75,3]	75,0 [73,9; 75,2]	>0,05
МОС₅₀	74,8 [73,9; 76,0]	75,1 [74,3; 75,8]	>0,05	73,8 [73,0; 75,1]	74,9 [73,9; 75,9]	>0,05

Примечание: р - уровень достоверности изменений параметров до и после терапии, рассчитанный по критерию Вилкоксона.

Стоит отметить, что у больных с НГА лёгкой степени все показатели ФВД после терапии достигли референсных величин, тогда как у детей со среднетяжёлой анемией данные параметры соответствовали нижним границам нормы. А у пациентов с тяжёлой формой НГА параметры внешнего дыхания статистически значимо отличались от таковых до лечения, ($p < 0,001$), однако не достигли уровня должных величин (Таблица 4.7).

Таблица 4.7 - Параметры ФВД у детей с НГА после лечения (Ме [Q1; Q3])

Параметр ФВД %	Железодефицитная анемия тяжёлой степени		P
	До лечения	После лечения	
ЖЕЛ	58,8 [56,7; 64,1]	74,1 [73,3; 75,0]	<0,001
ФЖЕЛ	59,6 [57,7; 68,5]	75,8 [72,4; 77,3]	<0,001
ОФВ₁	60,6 [58,7; 69,8]	75,9 [74,6; 77,3]	<0,001
ОФВ₁/ФЖЕЛ	106,1 [103,3; 110,8]	100,8 [99,6; 103,5]	<0,001
ПСВ	73,6 [72,4; 74,6]	73,0 [72,0; 74,2]	>0,05
СОС₂₅₋₇₅	73,7 [72,8; 74,1]	73,7 [72,8; 74,1]	>0,05
МОС₂₅	75,3 [74,7; 76,0]	74,2 [73,6; 74,8]	=0,003
МОС₅₀	74,2 [73,4; 75,4]	75,0 [74,2; 75,6]	>0,05

Примечание: значение p свидетельствует о статистической значимости различий между показателями до и после проведённого лечения, согласно критерию Вилкоксона.

Наиболее значимые изменения показателей КОС крови выявили у детей с ЖДА среднетяжёлой и тяжёлой степени, которые до лечения имели гипоксию и гиперкапнию разной степени, компенсированный и частично компенсированный метаболический ацидоз, после лечения значение данных параметров достигли нормальных значений и соответствовали с таковыми детей из группы контроля. Кроме того, концентрация насыщения крови кислородом у больных этой группы также увеличилась до уровня референсных значений. Одновременно у пациентов с ЖДА наблюдалось восстановление основных электролитов крови, включая натрий, калий, кальций и фосфор. (Таблица 4.8 и 4.9)

Таблица 4.8 - Показатели КОС и электролиты крови у детей с ЖДА до и после лечения (Me [Q1; Q3])

Показатель КОС	ЖДА лёгкой Степени		P	ЖДА среднетяжёлой Степени		P
	До лечения	После Лечения		До Лечения	После лечения	
pH	7,36±0,01	7,36±0,01	>0,05	7,35±0,00	7,35±0,01	=0,019
pO₂	83,5±1,0	92,1±2,0	<0,001	76,4±2,2	89,9±2,9	<0,001
pCO₂	38,1±0,6	36,8±0,9	=0,003	42,3±1,8	39,9±2,2	<0,001
HCO₃⁻	22,1±0,9	22,4±0,7	>0,05	18,1±0,7	22,3±0,8	<0,001
BE	1,1±0,4	1,3±0,7	>0,05	-3,4±0,6	1,6±0,6	<0,001
SpO₂ %	96,4±0,5	97,8±0,4	<0,001	93,7±1,0	97,1±0,7	<0,001
Натрий ммоль/л	136,2±2,1	136,2±2,1	>0,05*	134,0±1,3	138,7±2,2	<0,001
Калий ммоль/л	3,7 [3,6;4,0]	3,7 [3,6;4,0]	>0,05*	4,1 [3,7;4,7]	3,8 [3,7; 4,1]	=0,013*
Кальций ммоль/л	2,1 [2,0;2,1]	2,1 [2,0;2,1]	>0,05*	1,8 [1,7;2,0]	2,0 [2,0; 2,1]	<0,001*
Фосфор ммоль/л	0,99 [0,95;1,08]	0,99 [0,95; 1,08]	>0,05*	0,97 [0,91; 1,00]	1,00 [0,98; 1,13]	<0,001*

Примечание: p для оценки статистической значимости изменений показателей до и после лечения применялись критерий Стьюдента для зависимых выборок, а также критерий Вилкоксона (обозначен знаком *), используемый при анализе зависимых вариационных рядов.

Таблица 4.9 - Показатели КОС и электролиты крови у детей с ЖДА до и после лечения (Me [Q1; Q3])

Показатель КОС	ЖДА тяжёлой степени		P
	До лечения	После лечения	
pH	7,33±0,01	7,35±0,01	>0,05
pO₂ (мм.рт.ст)	63,0±2,7	90,4±1,5	<0,001
pCO₂ (мм.рт.ст)	48,3±1,5	36,9±1,4	<0,001
HCO₃⁻ (ммоль/л)	16,1±0,7	22,5±1,0	<0,001
BE (ммоль/л)	-4,8±0,6	1,4±0,6	<0,001
SpO₂ (%)	90,1±1,1	97,6±0,6	<0,001
Натрий (ммоль/л)	130,4±0,8	137,3±1,7	<0,001
Калий (ммоль/л)	5,0 [4,7; 5,4]	4,0 [3,7; 4,2]	<0,001*
Кальций (ммоль/л)	1,0 [1,0; 1,1]	2,1 [2,0; 2,3]	<0,001*
Фосфор (ммоль/л)	0,90 [0,89; 0,91]	1,05 [1,00; 1,15]	<0,001*

Примечание: p для оценки статистической значимости изменений показателей до и после лечения применялись критерий Стьюдента для зависимых выборок, а также критерий Вилкоксона (обозначен знаком *), используемый при анализе зависимых вариационных рядов.

Важно отметить, что у больных с дефицитом Г-6-ФДГ и гетерозиготной бета талассемией, которые имели гипоксию, гиперкапнию и частично компенсированный метаболический ацидоз, после терапии парциальное давление кислорода, углекислого газа и рН крови приблизились к референсным показателям. В то же время у пациентов с гомозиготной бета талассемией наблюдались статистически значимые изменения указанных показателей: отмечалось повышение парциального давления кислорода, снижение парциального давления углекислого газа и нормализация рН крови. Однако часть этих параметров, а именно парциальное давление кислорода и углекислого газа, не достигла значений, характерных для здоровой нормы, что, по нашему мнению, связано с ранее описанными патогенетическими механизмами. (Таблица 4.10 и 4.11).

Таблица 4.10 - Показатели КОС, сатурации и электролитов крови у детей с НГА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель КОС	НГА лёгкой Степени		P	НГА среднетяжёлой степени		P
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
рН	7,35±0,00	7,35±0,00	>0,05	7,32±0,01	7,35±0,00	<0,001
рO₂ мм.рт.ст	80,8±0,8	85,1±2,0	<0,001	69,8±4,6	82,7±2,1	<0,001
рCO₂ мм.рт.ст	38,5±0,8	37,0±0,7	<0,001	44,9±1,8	41,8±2,6	<0,001
HCO₃⁻	22,5±0,8	22,0±0,8	>0,05	17,0±0,6	21,2±0,6	<0,001
BE	1,6±0,2	1,3±0,4	>0,05	-5,2±0,6	0,40±2,1	<0,001
SpO₂ %	94,5±0,5	95,8±0,8	=0,002	87,3±0,9	95,1±0,6	<0,001
Натрий ммоль/л	137,3±1,5	137,4±1,5	>0,05	140,8±1,7	137,3±1,3	<0,001
Калий ммоль/л	4,2 [3,8;4,7]	4,0 [3,8;4,1]	=0,025*	4,7 [4,1;4,8]	4,0 [3,8; 4,1]	<0,001*
Кальций ммоль/л	2,1 [1,9;2,1]	2,1 [2,0;2,2]	>0,05*	1,8 [1,7;1,8]	1,9 [1,9; 1,9]	<0,001*
Фосфор ммоль/л	0,97 [0,95; 1,06]	1,10 [0,98; 1,20]	<0,001*	0,68 [0,65; 0,70]	0,76 [0,75; 0,80]	<0,001*

Примечание: р для оценки статистической значимости изменений показателей до и после лечения применялись критерий Стьюдента для зависимых выборок, а также критерий Вилкоксона (обозначен знаком *), используемый при анализе зависимых вариационных рядов.

Однако содержание электролитов крови у детей с гемолитическими анемиями наследственного происхождения статистически значимо отличались от таковых значений здоровых детей, но в то же время находились в пределах референсных значений.

Таблица 4.11 - Показатели КОС, сатурации и электролитов крови у детей с НГА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель КОС	НГА тяжёлой степени		P
	До лечения	После лечения	
pH	7,28±0,01	7,34±0,00	<0,001
pO₂ (мм.рт.ст)	56,0±6,7	77,5±1,8	<0,001
pCO₂ (мм.рт.ст)	51,6±2,2	47,0±0,6	<0,001
HCO₃⁻	14,7±0,7	20,2±1,3	<0,001
BE	-4,8±2,7	-2,6±1,1	=0,005
SpO₂ (%)	85,8±0,7	92,5±0,8	<0,001
Натрий (ммоль/л)	144,7±0,8	138,9±1,5	<0,001
Калий (ммоль/л)	4,5 [4,1; 4,8]	4,1 [3,8; 4,7]	=0,022*
Кальций (ммоль/л)	0,8 [0,7; 0,8]	1,0 [0,9; 1,0]	<0,001*
Фосфор (ммоль/л)	0,65 [0,61; 0,68]	0,79 [0,75; 0,85]	<0,001*

Примечание: p для оценки статистической значимости изменений показателей до и после лечения применялись критерий Стьюдента для зависимых выборок, а также критерий Вилкоксона (обозначен знаком *), используемый при анализе зависимых вариационных рядов.

Статистически достоверной оказалось разница показателей кислотно-основного и электролитного состояния крови у больных с ЖДА и НГА до и после метаболической коррекции.

Следует подчеркнуть, что базисная терапия в комбинации с ремаксолом улучшили кислородтранспортную функцию крови, что сделало лучше механизмы диффузионно-перфузионных процессов в лёгких, обеспечивая тем самым оптимальный обмен кислорода и углекислоты для организма, благодаря чему поддерживался нормальный уровень водородного показателя крови. Данный факт отражает клиничко-лабораторные данные обследованных детей, что детерминирует эффективность данного препарата по отношению к ЖДА и НГА.

Положительную динамика после терапии наблюдали также и в значениях циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ), как при дефиците

железа, так и при гемолитических анемиях наследственного происхождения (Таблица 4.12 и 4.13).

Таблица 4.12 - Показатели цАМФ и цГМФ у детей с ЖДА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Циклические нуклеотиды	ЖДА среднетяжёлой Степени		ЖДА тяжёлой Степени		P
	До Лечения	После Лечения	До Лечения	После лечения	
цАМФ	9,6 [9,3; 10,1]	13,4 [13,1; 13,6]	8,9 [8,6; 9,1]	12,5 [12,1; 12,6]	<0,001
цГМФ	6,20 [6,11; 6,49]	4,57 [4,11; 4,85]	6,85 [6,39; 7,17]	4,55 [4,30; 4,90]	<0,001
цАМФ/цГМФ	1,50 [1,50; 1,55]	2,90 [2,65; 3,20]	1,20 [1,15; 1,35]	2,70 [2,50; 2,90]	<0,001

Примечание: p – величина статистической значимости изменений показателей до и после терапии (критерий Вилкоксона).

Таблица 4.13 - Показатели цАМФ и цГМФ у детей с НГА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Циклические нуклеотиды	НГА среднетяжёлой Степени		НГА тяжёлой Степени		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
цАМФ	6,3 [5,5; 7,2]	10,7 [10,1; 11,3]	5,9 [5,3; 6,3]	10,3 [9,9; 10,9]	<0,001
цГМФ	9,24 [8,05; 10,01]	5,36 [5,10; 6,05]	9,35 [8,45; 10,25]	5,22 [4,45; 6,35]	<0,001
цАМФ/цГМФ	0,65 [0,60; 0,75]	2,00 [1,65; 2,08]	0,60 [0,50; 0,70]	2,06 [1,55; 2,25]	<0,001

Примечание: p – величина статистической значимости изменений показателей до и после терапии (критерий Вилкоксона).

Статистически значимая разница также отмечена в показателях системы ПОЛ и АОЗ после метаболической корректировки на фоне основной терапии у больных с ЖДА и НГА. Так, у больных с дефицитом железа выявили статистически значимое снижение биомаркёра ПОЛ – МДА до уровня референсных значений, что соответствовало значению малонового диальдегида у здоровых детей (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 - Уровень МДА у детей с ЖДА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель	ЖДА среднетяжёлой Степени		ЖДА тяжёлой Степени		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
МДА, ммоль/л	1,03 [0,98; 1,10]	0,68 [0,58; 0,76]	1,45 [1,30; 1,81]	0,67 [0,57; 0,73]	<0,001

Примечание: величина p указывает на достоверность различия показателей до и после терапии (критерий Вилкоксона).

У наблюдаемых пациентов с дефицитом Г-6-ФДГ и гетерозиготной бета талассемией уровень снижения МДА также достиг нормальных значений, в то время как у детей с гомозиготной формой бета талассемии концентрация данного показателя уменьшилась лишь до предела нижних референсных границ. (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 - Уровень МДА у детей с НГА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель	НГА среднетяжёлой Степени		НГА тяжёлой Степени		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
МДА, ммоль/л	2,13 [2,10; 2,20]	0,96 [0,91; 1,00]	3,10 [2,95; 3,13]	1,07 [1,00; 1,10]	<0,001

Примечание: p – показатель достоверности изменений показателей до и после лечения, рассчитанный по критерию Вилкоксона

Также в группах наблюдения отмечали нормализацию уровня энзимных (СОД) и неэнзимных антиоксидантов (АК), а также содержание сиаловых кислот (Таблица 4.16 и 4.17).

Таблица 4.16 - Показатели АОС у детей с ЖДА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель	ЖДА среднетяжёлой Степени		ЖДА тяжёлой Степени		P
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СОД Ед/мл	15,2 [14,8; 15,6]	15,5 [15,2; 16,1]	9,5 [8,9; 9,8]	15,2 [14,8; 15,7]	<0,001
АК ммоль/л	51,4 [49,5; 54,0]	71,7 [69,3; 74,3]	45,5 [43,9; 47,5]	71,4 [68,2; 73,9]	<0,001
СК ммоль/л	1,23 [0,96; 1,40]	1,88 [1,81; 1,90]	0,93 [0,89; 1,03]	1,85 [1,81; 1,90]	<0,001

Примечание: p – величина статистической значимости изменений показателей до и после терапии (критерий Вилкоксона).

Таблица 4.17 - Показатели АОС у детей с НГА до и после лечения (Ме [Q1; Q3])

Показатель	НГА среднетяжёлой Степени		НГА тяжёлой Степени		Р
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
СОД Ед/мл	9,5 [8,9; 9,8]	13,6 [11,8; 14,6]	7,2 [7,1; 7,6]	9,5 [8,9; 9,8]	<0,001
АК ммоль/л	45,5 [43,9;47,5]	56,6 [53,1; 59,7]	39,3 [38,9; 39,7]	47,9 [46,1; 49,1]	<0,001
СК ммоль/л	0,80 [0,74; 0,88]	1,08 [0,93; 1,10]	0,60 [0,57; 0,64]	0,76 [0,73; 0,81]	<0,001

Примечание: р – величина статистической значимости изменений показателей до и после терапии (критерий Вилкоксона).

Показатели системы ПОЛ и АОЗ после метаболической терапии у наблюдаемых больных, указывали на снижение энергетического и оксидативного кризиса в клетках и тканях организма.

Исходя из вышеизложенного, можно полагать, что применение метаболического инфузионного раствора «Ремаксол» на фоне базисной терапии анемий (ЖДА и НГА), ускорило ликвидацию проявлений гемической гипоксии, а также сбалансировало процессы (кислотно-основного, электролитного состава крови, а также внутриклеточных модуляторов цАМФ и цГМФ, системы ПОЛ и АОЗ), поддерживающие в организме постоянство внутренней среды.

ГЛАВА 5. Обзор результатов исследования.

В структуре заболеваний детской гематологии железодефицитная анемия находится на лидирующей позиции и по распространённости составляет 90% среди детского населения. По мнению специалистов ВОЗ, из числа 38 самых распространённых заболеваний дефициту железа отводится первое место. Итоги результатов исследования Глобального бремени болезней на протяжении трёх последних десятилетий показали, что более 2 млрд людей на Земле страдают от недостатка железа, а настороженность вызывает то, что в группе риска по-прежнему население детского возраста, беременные женщины и женщины репродуктивного возраста. [2, с.10; 4, с. 523; 13, с. 6; 53, с. 33-36; 66, с. 24-35; 198, р.83].

Многие учёные, среди причин анемии выделяют неправильное и нерациональное питание, тяжёлые кровопотери, глистные инвазии, острые и хронические инфекции, онкологические заболевания, а также наследственные патологии красных кровяных клеток. Наряду с этим считают, что у детей от шести месяцев до полтора года чаще всего причиной ЖДА является, наличие дефицита железа у матерей в период беременности. [3, с. 38-45; 50, с. 133; 59, с. 37-46; 65, с. 63-68; 66, с. 28; 69, с.54; 105 р. 15-31].

По мнению экспертов Global Burden of Disease при наличии анемии у детей возрастает риск развития ранней инвалидизации и ухудшения качества жизни, так как дефицит железа и гипоксия влияют на снижение умственного и физического развития, а также на иммунитет, тем самым повышая риск развития инфекционных заболеваний и их осложнений. [2, с. 10-23; 56, с. 62; 97, р. 185; 128, р. 717-767; 135, р. 1604-1614].

По литературным данным, среди гемолитических анемий 80% отводится гемолитическим анемиям наследственного происхождения, однако в структуре анемий ГА как наследственного, так и приобретённого характера составляют примерно 11%. Согласно публикациям зарубежных авторов, отмечается, что примерно от 1,5 до 5% жителей земного шара считаются

носителями аномального гемоглобинового гена. Предполагается, что каждый год во всём мире около 9 миллионов женщин, которые являются носителями талассемии беременеют и 1,3 миллиона случаев находятся в зоне повышенного риска развития тяжёлых форм талассемии. Среди причин летального исхода у детей до 5 лет, на долю гемоглобинопатий приходится около 3,4%. [39, с. 70-75; 58, с. 40-59; 65, с. 63-68; 126, р. 102619; 130, р. 361-374].

Многие исследователи полагают, что известно примерно до 20 врождённых патологий, связанных с нарушением обмена энзимов в красных кровяных клетках, однако одним из более распространённых, которому подвержены более 400 миллионов людей земного шара считается фермент пентозофосфатного пути метаболизма глюкозы дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. [10, с. 77-80; 120, р. 6648; 99, р. 97-104; 131, р. 287-295].

Согласно клиническим исследованиям ряда учёных установлено, что от степени тяжести повреждённого гена, клинические проявления гемолитических анемий наследственного происхождения могут варьировать от бессимптомное течения до тяжёлых форм анемий. Помимо этого, установлено, что при рассматриваемой патологии - с одной стороны постоянная гипоксия, а с другой - перегрузка организма железом оказывают негативное воздействие на организм, что сказывается не только на качестве жизни пациентов, но и способствует сокращению её продолжительности. [153, р. 47-52; 156, р. 880752; 183, р. 81-102; 184, р. 199-214].

По появившимся в последние годы публикациям, авторами отмечается значимая роль гипоксемии и нарушении обмена железа (гипер- и сидеропении) в дезорганизации гомеостаза организма, что сказывается на функционировании диффузионно-перфузионных процессов в лёгких, транспорте электролитов и вторичных мессенджеров в крови, а также системы ПОЛ и АОЗ. Данные процессы играют существенную роль в патогенезе развития анемий и их осложнений, что требует более тщательного изучения

данной проблемы. Принимая во внимание важность данного вопроса, а также небольшое число исследований, посвящённых нюансам нарушений неиммунного гомеостаза, особый научный интерес представляло уточнение патогенетической роли данных процессов в формировании анемических состояний разной этиологии. В связи с чем, было осуществлено комплексное исследование ФВД и параметров неиммунного звена гомеостаза у 130 детей с анемиями, среди которых было 66 больных с ЖДА и 64 с НГА. Для обоснования диагноза дефицита железа и гемолитических анемий наследственного происхождения обследуемым группам провели исследование ФР, сывороточного феррума, биохимического анализа крови, электрофорез гемоглобина, изучили костный мозг и выполнили тест на активность Г-6-ФДГ. Группу контроля составили 30 здоровых детей того же пола и возраста, что и основная группа. Отсутствие анемии было подтверждено клинико-лабораторными данными, отражёнными в амбулаторных картах (медицинская форма № 024) детей контрольной группы. С учётом выявленных значений гемоглобина и эритроцитов в периферической крови, обследуемых классифицировали следующим образом: среди детей с дефицитом феррума было 20 с лёгкой формой анемии, 24 и 22 со среднетяжёлой и тяжёлой степенью анемии соответственно. Из общего числа больных с НГА у 22 уровень гемоглобина и эритроцитов соответствовали анемии тяжёлой степени, а у 20 и 21 лёгкой и среднетяжёлой соответственно.

Исследование неиммунного компонента концепции гомеостаза у наблюдаемых детей включало комплексную оценку функционального состояния внешнего дыхания, а также анализ параметров кислотно-основного баланса, включающих водородный показатель крови, парциальные давления кислорода и углекислого газа, буферные основания и концентрацию гидрокарбонатной фракции. Кроме того, изучался электролитный профиль крови с определением уровней натрия, калия, кальция и фосфора. В рамках работы также проводился анализ концентраций циклических нуклеотидов

(цАМФ, цГМФ), оценивались системы ПОЛ – малоновый диальдегид и АОЗ (СОД, АК). Дополнительно определялось содержание сиаловых кислот как одного из биомаркеров метаболического статуса.

Проанализировав данные анамнеза обследованных больных с дефицитом железа, выявлено, что большой процент с анемией тяжёлой и среднетяжёлой степени составили дети, проживающие в сельской местности, тогда как среди городских чаще встречалась лёгкая форма анемии. Значительная часть матерей наблюдаемых пациентов занималась ведением домашнего хозяйства и имела образование на уровне средней школы. В некоторых семьях отмечалось отсутствие постоянной работы у обоих родителей. В частности, установлено, что у 66,6% наблюдаемых детей нерациональное, однообразное, малокалорийное питание, кроме того, 60,6% были в категории часто болеющих, фиксировались частые заболевания дыхательной и пищеварительной систем. Полученные данные, позволяют предположить, что социально-экономические условия, низкое качество и ограниченный ассортимент питания, а также задержка в обращении за медицинской помощью и слабая приверженность к назначенному лечению могут быть значимыми предикторами риска развития железодефицитной анемии.

По данным Nobre L.N. et al при обследовании детей дошкольного возраста с ЖДА одним из факторов риска развития данного заболевания, авторами отмечена уровень образования матери, которая оказалась среднее и ниже среднего у матерей наблюдаемых ими больных. Кроме того, в других исследованиях, помимо уровня образования матери, среди факторов риска установлено вегетарианство у матерей, не приём добавок препаратов железа в период беременности, а также условия проживания детей. Таким образом, данные исследования подчёркивают значимость социально-экономических факторов в причинах развития дефицита железа. [138, p. 185-196; 162, e0003830].

Анализ анамнестических данных больных с гемолитическими анемиями наследственного характера показал, что половина детей рождены от родителей, у которых был близкородственный брак, а у других либо в семье, либо родственники имели данный вид анемии.

Согласно данным многочисленных исследований, в государствах, относящихся к так называемому «малярийному поясу» - регионы Средиземноморья, страны Ближнего и Среднего Востока, Закавказья, Африки, Индии и др., выявляется высокая заболеваемость талассемией. Для таких территорий, как Азербайджан, Узбекистан, Дагестан, Армения, Грузия, одной из основных причин данного феномена считается высокая распространённость браков между близкими родственниками, что исторически было характерно для этих регионов. Полученные нами анамнестические сведения обследованных с НГА демонстрируют сходство с результатами зарубежных исследований и подтверждают значимое участие кровнородственных браков в этиологии развития данной патологии.

Согласно статистическим данным, предоставленным Министерством здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, ежегодно фиксируется примерно от 1200 до 1400 случаев рождения детей с наследственными патологиями и врождёнными аномалиями, от родителей, находящихся в близкородственном браке. В целях профилактики подобных заболеваний в стране введена государственная программа, предусматривающая обязательное медицинское обследование будущих супругов, а также контроль за заключением браков между кровными родственниками. [11, с. 6-10; 60, с. 3-5].

Как было отмечено ранее, и при дефиците железа, и при гемолитических анемиях наследственного происхождения, среди жалоб преобладали, те, которые были связаны с анемическим синдромом. Вместе с тем, на ухудшение состояния больных при ЖДА повлияло развитие сидеропении, а при НГА - перегрузка организма железом степень изменения, которых была

пропорциональна тяжести клинической манифестации. Данные зарубежных учёных, также подтверждают роль анемического и сидеропенического синдромов, а также перегрузки организма железом в причинах развития и степени тяжести клинических проявлений данных анемий. Как при ЖДА, так и при НГА жалобы в основном были связаны с недостаточностью снабжения организма кислородом из-за нарушения кислород транспортирующей функции эритроцитов.

Как упоминалось выше, одним из органов, который принимает участие в гомеостазе кислорода и углекислоты в организме являются лёгкие, которые реализуют данный механизм благодаря взаимосвязанным процессам вентиляции, диффузии и перфузии, являющихся этапами внешнего (легочного) дыхания. Так, изучение параметров ФВД показало нарушение вентиляционно-перфузионных процессов у наблюдаемых детей с ЖДА и НГА. У детей с дефицитом железа среднетяжёлой степени выявили тенденцию к снижению ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, однако благодаря работе компенсаторных механизмов, данные изменения произошли в пределах должных величин, тогда как у больных с ЖДА тяжёлой степени данные параметры были ниже нормальных величин, значения, которых соответствовали нарушению вентиляционной способности лёгких умеренной степени.

При НГА среднетяжёлой степени изменение показателей ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$, соотношение $ОФВ_1/ФЖЕЛ$) соответствовали нарушению вентиляционной способности лёгких по рестриктивному типу умеренной степени, а у пациентов с тяжёлой анемией, вышеуказанные показатели отражали нарушение вентиляционной способности лёгких по рестриктивному типу выраженной степени. Степень тяжести выявленных изменений, по нашему мнению, связано с разновидностью НГА (дефицит Γ -6-ФДГ, гетеро- или гомозиготной формой бета-талассемии), а также определяется частотой возникновения гемолитических кризов, необходимостью гемотрансфузий и уровнем приверженности больных к назначенной терапии.

Так, в исследовании проведенном Shivaswamy K et al (2020), авторами обнаружены отрицательные и положительные корреляции между уровнем ферритина, гемоглобина и ФЖЕЛ, ЖЕЛ, ОФВ₁, кроме того учёными выявлено не только рестриктивный, но и обструктивный тип вентиляционных нарушений у детей с бета-талассемией. А в работе Zahra Imanizade et. al. (2019) учёными отмечено, что микроцитарные анемии влияют на параметры спирографии, вместе с тем ими установлено, что между MCV и ФЖЕЛ, ОФВ₁ положительная корреляция, а между эритроцитами и ФЖЕЛ, ОФВ₁ отрицательная корреляция [181, p. 2307-2311; 136, p. 1-6]. В доступной литературе зарубежными авторами установлено, что при бета-талассемии у детей отмечается как рестриктивные, так и обструктивные, и даже смешанные нарушения вентиляционной способности лёгких [98, p. 455-458]. Однако в нашем исследовании выявлены рестриктивные нарушения вентиляционной способности лёгких, что, по нашему мнению, связано с анатомо-физиологическими особенностями, частотой гемолиза эритроцитов, проведением гемотрансфузий и степенью соблюдения лечебных рекомендаций.

Нарушение кислород транспортирующей функции эритроцитов в сочетании с вышеуказанными изменениями вентиляционно-перфузионных отношений - способствовали нарушению кислотно-основного и электролитного состава крови у обследованных больных. У наблюдаемых больных с ЖДА средней степени результаты исследования кислотно-основного состояния крови показали развитие компенсированного метаболического ацидоза, сопровождающегося умеренной гипоксией. При этом значения парциального давления углекислоты было в пределах верхней границы нормы, а показатели VE и HCO₃⁻ были незначительно снижены, что отражали активацию адаптационных ресурсов организма для её компенсации. А у пациентов с ЖДА тяжёлой степени были все признаки частично компенсированного респираторно-метаболического ацидоза: выраженная

гипоксия, гиперкапния, значительное снижение уровня ВЕ и HCO_3^- , что приводило к смещению рН крови в сторону закисления. Это свидетельствовало о более глубоком дисбалансе на клеточном уровне, а также о недостаточности не только естественных ресурсов, но и резервных механизмов организма для компенсации данного нарушения.

Результаты КОС у детей с НГА среднетяжёлой степени показали, умеренную гипоксию с развитием частично компенсированного метаболического ацидоза, так как уровень HCO_3^- и рН крови были снижены, а значения pCO_2 были в пределах верхней границы нормы. В то время как у больных с тяжёлой степенью НГА отмечали, тяжёлую гипоксию, гиперкапнию, снижение уровня HCO_3^- и рН крови, что подтверждали признаки респираторно-метаболического ацидоза.

Таким образом, вышеизложенное подтверждает, что по мере нарастания анемии исчерпываются не только естественные, но и запасные резервы компенсаторных механизмов организма, которые пагубно сказываются на работе многих органов и систем, ухудшая тем самым качество жизни детей, а также увеличивая риски развития ранней инвалидизации.

Несмотря на то, что этиопатогенез ЖДА и НГА отличаются, наше исследование подтверждает, значимую роль анемии и гемической гипоксии в причинах развития ацидоза.

Важно отметить, что по мере нарастания анемии, усугубления гипоксии и развития ацидоза у наблюдаемых детей как с ЖДА, так и с НГА обнаружены разносторонние смещения электролитов крови, подтверждающие расстройства обмена веществ на уровне клеточных мембран.

Так, у детей с дефицитом железа среднетяжёлой степени концентрация натрия была в пределах нижней границы нормы, а уровень калия у этой же группы соответствовал референсным значениям. Однако уровень кальция и фосфора были на грани нижних референсных значений.

Тогда как у детей, которые имели тяжёлую железодефицитную анемию, выявили гипонатриемию, а уровень калия демонстрировал тенденцию к увеличению, хотя оставался в пределах нормы, при этом концентрация кальция и фосфора снижались.

При НГА средней степени показатели натрия и калия находились в пределах должных норм, в то время как уровни кальция и фосфора оказались понижены. У детей с тяжёлой НГА уровни натрия и калия находились близко к верхнему пределу нормы, однако кальций и фосфор были намного ниже должных значений. Следует отметить, что при тяжёлой НГА наблюдали тенденцию к нарастанию как натрия, так и калия, что было связано не только с нарушением работы мембранно-связанного фермента Na-KATФазы на фоне активации анаэробного гликолиза, но и с частыми гемолитическими кризами и гемотрансфузиями. Данные нарушения электролитов крови у наблюдаемых больных в зависимости от тяжести анемии проявляются слабостью, раздражительностью, тахикардией функционального характера, головокружением, снижением концентрации внимания и умственной работоспособности, непереносимостью физических нагрузок, мышечной слабостью.

Наряду с дисбалансом электролитов, выявили нарушение координированной работы внутриклеточных мессенджеров, а именно циклических АМФ и ГМФ, которые благодаря своим способностям преобразовывать вне- и внутриклеточные сигналы, поддерживают жизненно необходимые механизмы обмена в клетках. Как было сказано ранее, как при ЖДА, так и при НГА среднетяжёлой и тяжёлой степени обнаружили снижение уровня цАМФ, что является подтверждением нарушения преобразования нейрогуморальных сигналов, которые осуществляют обмен веществ, влияющий на тканевой и энергетический метаболизм. Циклический аденозинмонофосфат также является регулятором кальциевых каналов, обеспечивая тем самым вход и выход кальция в нужном

количестве для организма. Исходя из этого, гипокальциемия, наблюдаемая у наших пациентов, может быть следствием снижения концентрации данного циклического нуклеотида. В противоположность к снижению цАМФ, наблюдали увеличение цГМФ, а также нарушение их соотношения цАМФ/цГМФ, что также подтверждало расстройство энергетического обмена.

В современных условиях патогенез ряда заболеваний всё чаще связывается с нарушениями структуры и функции клеточных мембран. В этой связи значительную актуальность приобретает изучение механизмов свободно-радикального окисления, поскольку продукты перекисного окисления липидов дестабилизируют мембранные структуры и выступают в роли факторов, запускающих клеточную деструкцию. Указанные процессы инициируют активацию антиоксидантной системы, включающий как ферментные, так и неферментные звенья защиты. [147, p. 1-11; 191, p. 1291; 199, p. 402].

В условиях нормального физиологического состояния процессы ПОЛ в организме происходят непрерывно, но в строго контролируемых пределах. Известно, что благодаря механизму обратной связи эффективно функционирует антиоксидантная система, обеспечивая баланс между образованием свободных радикалов и их нейтрализацией, что необходимо для поддержания оптимального клеточного метаболизма. В ряде исследований было установлено, что свободно-радикальные процессы участвуют в регуляции углеводного, белкового, жирового и нуклеинового обменов, формируя основу для клеточной пролиферации и обеспечения энергетических потребностей организма. Однако при патологических состояниях избыточное накопление продуктов перекисного окисления, нарушает целостность и проницаемость мембран, способствуя инициации каскада биохимических и морфофункциональных изменений, включая дестабилизацию ферментативных систем, дисбаланс ионов и запуск программируемой клеточной гибели. Подобные данные также подтверждаются в ряде научных работ, где подчёркивается роль мембранных нарушений в прогрессировании

различных патологических процессов, включая воспаление, дегенерацию и метаболические нарушения. [82, p. 21; 87, 1532-1537; 119, p. 279; 137, p. 1353; 147, p. 1-11; 152, p. 2-8; 167, p. 967; 191, p. 1291].

В результате проведённого анализа, зафиксировано увеличение уровня МДА при обоих видах анемий (ЖДА и НГА). Особо стоит отметить, что содержания МДА у детей с тяжёлым течением ЖДА и НГА значительно превосходило показатели, наблюдаемые при средней степени, что указывает на запуск ПОЛ, вызывающий нарушение целостности липидного бислоя, изменению его электрического заряда и увеличению проницаемости мембран, который, в свою очередь, нарушает работу ферментативных систем и энергетический метаболизм, способствуя формированию оксидативного стресса на клеточном уровне.

Продолжительная активация процессов перекисного окисления липидов, превышающая оптимальные показатели, у детей как с ЖДА, так и с НГА средней и тяжёлой степени, способствовала истощению ресурсов антиоксидантной защиты. Это подтверждается уменьшением инициации СОД и АК у данных пациентов. В группе детей с ЖДА средней тяжести уровень СОД оставался в пределах нормативных величин, однако концентрация аскорбиновой кислоты уже отражала тенденцию к уменьшению, что указывает на первоочередное участие низкомолекулярных антиоксидантов в нейтрализации свободных радикалов. В то время у наблюдаемых с НГА средней степени наблюдалось снижение активности СОД, что связано с особенностями патогенеза данной анемии.

Полученные результаты совпадают с выводами ряда современных исследований, которые подтверждают взаимосвязь между усилением оксидативного стресса и уменьшением антиоксидантного потенциала при разных видах анемий. Так, исследование Bou-Fakhredin. R и соавторов (2022) выявило, что у больных с бета-талассемией и серповидноклеточной анемией отмечается увеличение концентрации МДА при одновременном снижении

активности СОД, что указывает на нарастающее клеточное повреждение, обусловленное оксидативным стрессом. [167, р. 967]. Схожие данные были получены в исследовании К. Yadav и соавторов (2024) среди детей с железодефицитной анемией: рост МДА и снижение антиоксидантной активности (СОД и АК), что подчёркивает значение антиоксидантных систем в предотвращении осложнений. [150, р. 9-14].

В свою очередь, работа К. Georgakouli и соавторов (2019), посвящённая изучению маркеров ПОЛ у детей с дефицитом Г-6-ФДГ, подтвердила наличие высоких уровней МДА и сниженной активности СОД, что делает данных пациентов более уязвимыми к оксидативной деструкции [116, р. 7]. Долгосрочное исследование R. Vona и коллег (2021) у больных с серповидноклеточной анемией зафиксировало увеличение концентраций МДА во время обострения, при этом показатели антиоксидантных ферментов, таких как СОД и АК, оставались низкими, что подчёркивает необходимость регулярного мониторинга состояния [174, р. 296]. Кроме того, исследование S. Rocha и соавторов (2020) продемонстрировало схожие тенденции у пациентов с наследственным сфероцитозом, что усиливало тяжесть течения болезни [148].

Полученные данные подтверждают, что оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе как ЖДА, так и НГА. Наши результаты, находящие подтверждение в указанных исследованиях, расширяют существующие знания и подчёркивают необходимость регулярного контроля маркёров оксидативного повреждения и активности антиоксидантных систем для оптимизации терапии пациентов с анемией.

Учитывая изложенное, наряду с базисной терапией, детям с железодефицитной и наследственными формами анемий средней и тяжёлой степени была проведена метаболическая терапия, в качестве средства лечения применяли инфузионный, сукцинатсодержащий препарат - «Ремаксол».

«Ремаксол» является препаратом, комбинирующий свойства сбалансированного ионного раствора, антиоксидантного, гепатопротекторного и антигипоксического средства. Данные эффекты достигаются благодаря составу «Ремаксола», включающий в себя естественные метаболиты: янтарная кислоты, инозин (рибоксин), никотинамид, метионин и компоненты: N-метилглюкамин, натрия хлорид, калия хлорид, магния хлорид, которые обеспечивают необходимую осмолярность инфузионному раствору. Фармакологическое действие связано с сочетанным взаимодействием естественных метаболитов данного препарата, которые являются активаторами сукцинатаоксидазного звена дыхательной цепи. [7, с. 63-68; 25, с. 16-21].

Согласно исследованиям последних лет установлено, что янтарная кислота, осуществляет свои эффекты не только как интермедиант цикла трикарбоновых кислот, стимулируя взаимодействия ФАД-зависимых дегидрогеназ (более устойчивых к гипоксии) с НАД – зависимыми оксидазами, но и через специфические лиганд рецепторы, связанных с G-белками клеточных мембран. Стоит отметить, что входящий в состав препарата никотинамид, также активирует НАД - зависимое звено цикла Кребса, поддерживая этим энергоснабжение на клеточном уровне. [7, с. 63-68; 25, с. 16-21].

Итак, применение метаболического инфузионного раствора «Ремаксол» на фоне базисной терапии анемий (ЖДА и НГА), ускорило ликвидацию проявлений гемической гипоксии, способствовало восстановлению вентиляционно-перфузионных процессов в лёгких, а также сбалансировало процессы (кислотно-основного, электролитного состава крови, а также внутриклеточных модуляторов цАМФ и цГМФ, системы ПОЛ и АОЗ), поддерживающие в организме постоянство внутренней среды.

Выводы

1. Изучение параметров ФВД показало, что у наблюдаемых детей с ЖДА тяжёлой степени показатели ФЖЕЛ и $ОФВ_1$, снижены и соответствуют нарушению вентиляционной способности лёгких умеренной степени. У больных с НГА среднетяжёлой и тяжёлой степени параметры ФВД (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, $ОФВ_1$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$) показали нарушение вентиляционной способности лёгких по рестриктивному (ограничительному) типу умеренной и выраженной степени. [1-А, 3-А, 4-А, 9-А, 11-А, 14-А].
2. Исследование параметров КОС крови у пациентов с ЖДА среднетяжёлой степени выявили умеренную гипоксию с развитием компенсированного метаболического ацидоза, в то время как у детей с ЖДА тяжёлой степени – выраженную гипоксию и гиперкапнию, дефицит буферных оснований с развитием частично компенсированного респираторно - метаболического ацидоза. При НГА среднетяжёлой степени обнаружили умеренную гипоксию, дефицит буферных оснований с развитием частично компенсированного ацидоза, тогда как у больных с НГА тяжёлой степени - выраженная гипоксия и гиперкапния, дефицит буферных оснований с развитием респираторно - метаболического ацидоза на стадии декомпенсации. [4-А, 5-А, 7-А, 8-А, 9-А, 10-А, 11-А, 13-А, 14-А, 15-А, 17-А, 18-А, 19-А].
3. У детей с ЖДА тяжёлой степени электролитный состав крови показал, гипонатриемию, гипокальциемию и гипофосфатемию. При НГА среднетяжёлой степени у исследуемой группы больных отмечали гипокальциемию, гипофосфатемию, а натрий и калий были в нормальных пределах, тогда как у больных с НГА тяжёлой степени выявили тенденцию к повышению натрия и калия при одновременном снижении кальция и фосфора. Кроме того, как у детей с ЖДА, так и с НГА наблюдали увеличение концентрации цГМФ и уменьшение цАМФ. [2-А, 5-А, 12-А].

4. Исследование ПОЛ и АОЗ у пациентов с ЖДА и с НГА среднетяжёлой и тяжёлой степени показало умеренное и выраженное увеличение МДА, который может выступать маркёром оксидативного стресса в клетках. А также у этой же группы больных выявили умеренное и выраженное снижение СОД, и АК, кроме того, и уменьшение концентрации сиаловых кислот. [5-А, 16-А, 20-А, 21-А, 22 - А].

5. Назначение наблюдаемым детям препарата «Ремаксол» комбинирующего свойства сбалансированного ионного раствора, антиоксидантного, гепатопротекторного и антигипоксического средства, поспособствовало более ускоренному улучшению состояния больных, за счёт восстановления диффузионно-перфузионных процессов и нормализации вышеуказанных параметров гомеостаза. [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 16-А, 18-А, 20-А, 21-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

1. Для профилактики и прогнозирования осложнений со стороны респираторной системы рекомендуется ежегодно проводить исследование функции внешнего дыхания детям с ЖДА и НГА.
2. С целью оценки тяжести текущего состояния больных с ЖДА и НГА следует определять показатели КОС и электролитный баланс крови, так как данные методы являются оперативными и информативными.
3. Для уточнения и мониторинга уровня оксидативного стресса у пациентов с ЖДА и НГА необходимо контролировать концентрацию МДА, активность СОД и уровень АК.
4. Для более ускоренного и эффективного улучшения клеточного метаболизма и ликвидации гипоксии, предлагается применять препарат «Ремаксол» в комплексе с базисной терапией для коррекции нарушенных обменных процессов у больных с ЖДА и НГА.

Список литературы

Список использованных источников

1. Алиева К.А. Современное состояние профилактики и лечения талассемии в Азербайджане [Текст] / К.А. Алиева, Н.Т. Гусейнова Р.Ф. Мамедова // Academy. – 2022. - №1 (72). – С. 6-9.
2. Ассоциации железодефицитной анемии и поражений различных органов и систем у детей [Текст] / Л.Ф. Латыпова, Е.О. Платонова [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2024. - № 3. - С. 10-23. <https://science-medicine.ru/jats.1399.xml>
3. Атаджанова, Ш. Х. Клинико-лабораторные особенности железодефицитных состояний у девочек-подростков, проживающих в ферганской долине Узбекистана [Текст] / Ш. Х. Атаджанова, Ш.А. Агзамова, А. А. Хаджиматов // International Journal of Scientific Pediatrics. - 2022. – 2. – С. 38-45. doi: 10.56121/2181-2926-2022-2-38-45
4. Ахрорхонов, Р. А. Железодефицитная анемия у детей [Текст] / Р.А. Ахрорхонов // Экономика и социум. - 2021. - № 2-1 (81). - С. 523-526.
5. Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у детей [Текст] / Т.М. Васильева, И.Н. Захарова [и др.] // РМЖ. – 2018. – (9). – С. 2-
6. Анемия хронических заболеваний [Текст] / Н.В. Куркина, Е.И. Горшенина [и др.] // Клиническая онкогематология. 2021. – 14 (3). – С. 347–354. DOI: 10.21320/2500-2139-2021-14-3-347-354.
7. Антигипоксанты в современной клинической практике [Текст] / С. В. Оковитый, Д. С. Суханов, В. А. Заплутанов, А. Н. Смагина // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90, № 9. – С. 63-68.
8. Баранов И.И. Клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитных состояний: взгляд из 2022 г [Текст] / И.И. Баранов, И.А. Сальникова, Л.А. Нестерова // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. - 2022.- 10 (2). - С. 56–64. DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2022-10-2-56-64>.

9. Бережной, В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста [Текст] / В.В. Бережной, В.В. Корнева // Современная педиатрия. - 2016. - 3 (75). - С. 45-53. doi10.15574/SP.2016.75.45.
10. Блудова, О.А. Гемолитическая анемия вследствие дефицита глюкозо-6 фосфатдегидрогеназы, осложненная желчнокаменной болезнью: клинический случай [Текст] / О.А. Блудова, Я.М. Чуйко, Л.Е. Ларина // Педиатрическая фармакология. - 2023. - 20 (1). С. 77–80. doi: <https://doi.org/10.15690/pf.v20i1.2521>.
11. Бобджонова, О.Б. Родственный брак: современное состояние проблемы [Текст] / О.Б. Бобджонова, Ф.М. Абдурахманова, М.Б. Шарипова // Проблемы репродукции. - 2020. - 26 (3). - С. 6–10. <https://doi.org/10.17116/repro2020260316>.
12. Виноградова, Н.Г. Железодефицитные состояния при сердечно-сосудистых заболеваниях: влияние на прогноз и особенности коррекции [Текст] / Н.Г. Виноградова, А.И. Чесникова // Южно-Российский журнал терапевтической практики. - 2023. - 4 (1). С. 7-18. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2023-4-1-7-18>
13. Васильева, Е. В. Железодефицитная анемия у детей: современный взгляд гематолога [Текст] / Е. В. Васильева, К.С. Асланян, С.Г. Пискунова // Главный врач Юга России. - 2017. - 3 (56). - С. 6-10.
14. ВОЗ. Информационный бюллетень. (1 мая 2023) // URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/anaemia>.
15. Вольхина, И. В. Диагностическое значение сиаловых кислот [Текст] / И. В. Вольхина // Материалы VI Национального конгресса с международным участием «Здоровые дети — будущее страны». - 2022. - 5 (2). - С. 123-124.
16. Гаврилова, О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей (обзор литературы) [Текст] / О.А. Гаврилова // Acta biomedica scientifica. - 2017. - 2 (4). - С. 15-22.

17. Гармиш, Е.А. Анемия хронического воспаления при ревматоидном артрите: патогенез и выбор терапии [Текст] / Е.А. Гармиш // Украинский ревматологический журнал. – 2016. – 1 (63). – С. 39–41.
18. Гомеостаз, как постоянство непостоянного (обзор литературы) [Текст] / В.В. Еськов, К.А. Хадарцева, О.Е. Филатова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий, электронный журнал. – 2018. – № 4. – С. 132-141.
19. Дворецкий, Л. Ключевые вопросы лечения железодефицитной анемии [Текст] / Л. Дворецкий // Врач. - 2017. - № 2. - С. 68-73.
20. Жорова, В. Е. Частота и распространенность железодефицитной анемии [Текст] / В. Е. Жорова // Медицинский совет. – 2018. – № 13. – С. 78–81.
21. Жуковская, Е.В. Нейрокогнитивные нарушения при сидеропенических состояниях у детей и подростков Е.В. Жуковская, Г.П. Павлова, А.Г. Румянцев // Микроэлементы в медицине. – 2017. – 17 (3) - С. 8-13. DOI: 10.19112/2413-6174-2016-17-3-8-13.
22. Зубрихина, Г.Н. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях [Текст] / Г.Н. Зубрихина, В.Н. Блиндарь, И.И. Матвеева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. - 61 (3). – С. 144-150. DOI 10.18821/0869-2084-2016-61-3-144-150.
23. Информативность импульсной осциллометрии в выявлении вентиляционных нарушений рестриктивного типа [Текст] / О.И. Савушкина, А.В. Черняк, М. Ю. Каменева [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2018. – (67). С. 8-16. <https://doi.org/10.12737/article-5a9f258fe6d932.79474351>.
24. Использование электрофореза на агарозе в диагностике различных типов гемоглобинопатий [Текст] / О.Ю. Верлинский, Ю.И. Жиленкова, С.С. Бессмельцев [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2016. – 8 (1). – С. 22–26.

25. Ильченко, Л.Ю. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике [Текст] / Л. Ю. Ильченко, С.В. Оковитый // Архивъ внутренней медицины. – 2016. – № 2(28). – С. 16-21. doi: 10.20514/2226-6704-2016-6-2-16-21
26. Казумян, М.А. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус [Текст] / М.А. Казумян, А.В. Василенок, Е.Д. Теплякова // Медицинский вестник Юга России. – 2018. - 9 (3). – С. 37-43.
27. Каменева, М. Ю. Новые подходы к дифференциальной диагностике синдромов вентиляционных нарушений [Текст] / М. Ю. Каменева, А.В. Тишков, В. И. Трофимов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2017. - (65). С. 8-15.
28. Клинико-анамнестические особенности динамики и трансформации железодефицитной анемии у девочек подростков [Текст] / Ш. Атаджанова, Д. А. Арзикулова [и др.] // Международный журнал научной педиатрии. – 2022. - №3 (1). – С. 5-22. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-3-05-22>.
29. Клинико-лабораторный профиль наследственного сфероцитоза [Текст] / Т.Т. Асатрян, М.Н. Зенина, Н.Ю. Черныш [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2019. – 11 (1). – С. 65–72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov201911165-72>.
30. Клочкова-Абельянц, С. А. Железодефицитная анемия и анемия хронических заболеваний: некоторые аспекты патогенеза и перспективы дифференциальной диагностики [Текст] / С.А. Клочкова-Абельянц, Г.С. Суржикова // Медицина в Кузбассе. – 2019. - 18 (3). – С. 25-28.
31. Кривенцев, Ю.А. Гемоглобины человека как диагностические маркеры [Текст] / Ю.А. Кривенцев, Л.А. Кривенцева // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2018. – № 1. – С. 16-20.
32. К вопросу об актуальности молекулярно-генетической диагностики β -талассемии в Российской Федерации [Текст] / А.Г. Хачатурян, В.Д.

- Назаров, И.А. Дубина [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2024.- Т. 11(4). – С. 89–97.
33. Лабораторные маркеры выявления носительства бета-талассемии [Текст] / О.Ю. Верлинский, Ю.И. Жиленкова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. - 62 (3). – С. 149-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-3-149-153>.
34. Леонтьева, Н.В. Буферные системы организма [Текст] / Н.В. Леонтьева // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2022. – 3 (37). С. 20-26. <https://doi.org/10.24412/2790-1289-2022-3-1722-2026>.
35. Литвицкий, П. Ф. Гипоксия [Текст] / П. Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. – 2016. - 15 (1). С. 45–58. doi: 10.15690/ vsp.v15i1.1499.
36. Лукина, О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков [Текст] / О.Ф. Лукина // Практическая пульмонология. – 2017. - №4. - С. 39-44.
37. Метаболический ацидоз: диагностика и лечение [Текст] / Р. Ф. Тепаев, В. А. Ластовка, А. В. Пыталь [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2016. - 13 (4). С. 384–389. doi: 10.15690/pf.v13i4.1612.
38. Мирошкина, Т. А. Вентиляционно-перфузионное отношение в норме и патологии [Текст] / Т. А. Мирошкина, С. А. Шустова, И. Б. Пономарева // Наука молодых – Eruditio Juvenium. – 2020. - 8 (3). – С. 422-432.
39. Мицура, Е.Ф. Распространенность и структура гемолитических анемий у детей в Республике Беларусь [Текст] / Е.Ф. Мицура, Л.И. Волкова // Проблемы здоровья и экологии. – 2018.- 1 (55). - С. 70-75.
40. Морфофункциональные и цитохимические параллели при наследственных гемолитических анемиях у детей [Текст] / С.Н. Давлатова, К.И. Исмоилов, З.А. Мухитдинова [и др.] // Вестник Авиценны. - 2017. – 19 (1). - С. 68-72. DOI: 10.25005/2074-0581-2017-19-1-68-72.

41. Мубаракшина, О.А. Железодефицитная анемия: диагностика и лечение [Текст] / О.А. Мубаракшина // Фарматека. - 2024. - Т. 31. - №9. - С. 139-148. doi: 10.18565/pharmateca.2024.9.139-148
42. Мамедова, Р.Ф. Молекулярные механизмы и диагностика гемоглобинопатий [Текст] / Р.Ф. Мамедова // Journal of Bioinformatics and Genomics. - 2023. - №4 (22). – С. 1-4.
43. Национальная коммуникационная программа первых 1000 дней жизни ребёнка в Республике Таджикистан на 2020-2024 годы. – С. 58.
44. Наджафова, В.А. Нарушение иммунного баланса у детей с железодефицитной анемией [Текст] / В.А. Наджафова // Вятский медицинский вестник. – 2022. - 1 (73). - С. 14-19. doi:10.24412/2220-7880-2022-173-14-19.
45. Наследственная гемолитическая анемия, связанная с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы эритроцитов [Текст] / А.И. Белов, М.В. Евдокимова, А.Н. Мотина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. <https://doi.org/10.17513/spno.29550>.
46. Национальная стратегия Республики Таджикистан по охране здоровья детей и подростков на период до 2015 года. (от 2 июля 2008 г. №297).- С. 80. http://www.portalihuquqi.tj/publicadliya/view_qonunhoview.php?showdetail=&asosi_id=10075.
47. Национальное исследование статуса микроэлементов в Таджикистане. UNICEF Tajikistan. - 2016.- С. 130. Доступ на <https://www.unicef.org/tajikistan/ru>.
48. Нуритдинова, Г. Клинико-гематологическая картина железодефицитной анемии детей раннего возраста, родившихся от матерей с анемией [Текст] / Г. Нуритдинова, Б. Инакова, Х. Джураева // International Journal of Scientific Pediatrics. – 2022. – 1(4). – С. 30-35.
49. О взаимосвязи хронической обструктивной болезни легких и анемии [Текст] / Ю.Г. Жусина, А.В. Будневский [и др.] // Пульмонология. – 2018. – 28 (6). – С. 730–735. doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-730-735.

50. Общие вопросы метаболизма железа и патогенеза железодефицитной анемии [Текст] / Т. Е. Потемина, С. А. Волкова [и др.] // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. - 2020. - 3 (45). – С. 125-137.
51. Окислительно-антиокислительная система организма человека, роль в развитии патологического процесса и его коррекции (Обзор литературы) [Текст] / Л.П. Рыбакова, Л.Р. Алексанян, С.И. Капустин [и др.] // Вестник гематологии. – 2022. - 18 (4). – С. 26-37.
52. Прогнозирование и профилактика железодефицитных состояний у детей [Текст] / Л.И. Ильенко, С.В. Богданова, А.Н. Гуреев [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2023. - Т. -27. № 2. - С. 218-227. doi: 10.22363/2313-0245- 2023-27-2-218-227
53. Профилактика и лечение железодефицитной анемии у детей [Текст] / Н.Р. Собинова, Р. М. Акбарова [и др.] // Re-health journal. - 2020. - №3-2 (7). – С. 33-36
54. Приходько, В.А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I [Текст] / В.А. Приходько, Н.О. Селизарова, С.В. // Оковитый Архив патологии. – 2021. 83 (2). С. 52–61. <https://doi.org/10.17116/patol20218302152>.
55. Пирогова, М. Талассемия. Клиническое наблюдение [Текст] / М. Пирогова // Мать и Дитя. - 2016. - №2 (5). <https://aig-journal.ru/articles/Talassemiya-Klinicheskoe-nabludenie.html>.
56. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие [Текст] / А. Г. Румянцев, И. Н. Захарова, В. М. Чернов [и др.] // Медицинский совет. - 2015. - №6. - С. 62-66. <https://cyberleninka.ru/article/n/rasprostranennost-zhelezodefitsitnyh-sostoyaniy-i-factory-na-nee-vliyaushie>.
57. Распространенность железодефицитных состояний среди взрослых и детей, значение дефицита железа для роста и развития детей в республике Узбекистан (обзор литературы) [Текст] / Д. А. Арзикулова, Д. А.

- Абдуллаева, З. Б. Хафизова, Х. Ф. Максудова // *International Journal of Scientific Pediatrics*. – 2022. - №4 (1). – С. 5-15. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2022-4-05-15>.
58. Романенко, Н.А. Наследственные гемолитические анемии. Энзимопатии. Гемоглобинопатии (лекция) часть 2 [Текст] / Н.А. Романенко // *Вестник гематологии*. – 2022. – 18 (3). – С.40-59.
59. Рукавицын, О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции [Текст] / О.А. Рукавицын // *Онкогематология*. – 2016. – 11 (1). – С. 37–46. doi: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-37-46.
60. Свалова, Н.А. Обстоятельства, препятствующие заключению брака по Семейному кодексу Республики Таджикистан [Текст] / Свалова Н. А // *Вестник Уральского юридического института МВД России*. – 2018. – (3). С. 3-5.
61. Система антиоксидантной защиты: регуляция метаболических процессов, генетические детерминанты, методы определения [Текст] / О.А. Никитина, М.А. Даренская, Н.В. Семёнова [и др.] // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2022. – 42 (3). - С. 4–17. doi:10.18699/SSMJ20220301.
62. Ситуационный анализ Всемирного банка/ЮНИСЕФ: Улучшение экономических результатов путем расширения программ питания в Таджикистане. Душанбе, Таджикистан. - 2012. – С.25.
63. Самороднова, Е.А. Железодефицитные состояния у детей: современные аспекты проблемы, возможности первичной профилактики [Текст] / Е.А. Самороднова // *Педиатрия. Consilium Medicum*. – 2022. – 4. – С. 302–308. DOI: 10.26442/26586630.2022.4.201960
64. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации [Текст] / Н.И. Стуклов, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук, Н.Д. Кислый // *Терапия*. - 2023. - Т. 9. - №4. - С. 119-129. doi: 10.18565/therapy.2023.4.119–129.

65. Современная лабораторная диагностика талассемии [Текст] / Ф.А. Даминов, М.М. Исакулова [и др.] // Tadqiqotlar. UZ. – 2024. – 49 (2). – С. 63-68.
66. Тарасова, И.С. Латентный дефицит железа у детей и подростков: состояние проблемы и перспективы развития [Текст] / И.С. Тарасова, В.М. // Чернов Педиатрический вестник Южного Урала. – 2020. - №2. – С. 24-35.
67. Темурова, Н.Б. Понятие гомеостаза [Текст] / Н.Б. Темурова, Д. Р. Резяпова, Х.М. Умарова // Modern Science and Research. 2025. - 4(10). – С. 101–103.
68. Факторы и распространенность врожденных пороков развития в Республике Таджикистан. Здравоохранение Таджикистана [Текст] / Р.А. Рахматова, З.Н. Набиев, Б.А. Шамсов, С.Р. Зоиров // - 2022. - №4. –С. 64-70. <https://doi.org/10.52888/0514-2515-2022-355-4-64-70>.
69. Факторы риска развития железодефицитной анемии у младенцев: пилотное исследование [Текст] / М.А. Петраш, Л.В. Охремчук [и др.] // Профилактическая медицина. – 2024. - №27(6). С. 53–59. <https://doi.org/10.17116/profmed20242706153>.
70. Фенотипические проявления талассемических мутаций в Азербайджане [Текст] / Ч.Д. Асадов, Т.А. Мамедова, Э.Р. Абдулалимов [и др.] // Медицинские новости Грузии. – 2016. – 12(261). - С. 74-80.
71. Физиология транспорта газов кровью и кислородного обеспечения тканей [Текст] / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, В.В. Моррисон [и др.] // Scientific review. Medical sciences – 2017. - № 2. – С. 40-42.
72. Фирсова, В.Н. Опыт иммунизации детей Краснодарского края с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / В.Н. Фирсова, А.В. Бурлуцкая, Е.В. Шарова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – 24 (4). – С. 139-145. DOI: 10.25207 / 1608-6228-2017-24-4-139-145.
73. Халикова, С. М. Буферные растворы в организме человека [Текст] / С. М. Халикова, Ю. Н. Никитина, Т. Ф. Дехтярь // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2017. – (2). – С. 121–125. Доступен на URL: <http://e-koncept.ru/2017/570026.htm>.

74. Ходжаева, Н.Н. Клинико-иммунологические особенности течения анемий у детей: дисс. на соискание ученой степени кан. мед. наук / Н. Н. Ходжаева. – Душанбе. – 2012. – 116 с.
75. Чучалин, А.Г. Спирометрия: методические рекомендации по оценке функции внешнего дыхания / А. Г. Чучалин. – М.: Бином, 2021. – 62 с.
76. Черкасов, В.С. О роли железа и последствиях его дефицита у детей раннего возраста [Текст] / В.С. Черкасов, Т.Л. Настаушева // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2024. - Т. 25. - №1. - С. 56-64. doi: 10.18499/1990-472X-2024-25-1-%p
77. Шамов, И. А. Железо, абсорбция, транспорт [Текст] / И. А. Шамов, П. О. Гасанова // Вестник гематологии. – 2016. - 12 (1). – С. 31-38.
78. Шляпакова, Т.И. Активные формы кислорода: участие в клеточных процессах и развитии патологии [Текст] / Т.И. Шляпакова, Р. К. Костин, Е.Е. Тягунова // Биоорганическая химия. – 2020. – Т. 46. - № 5. - С. 466–485.
79. Шарипов, М. Ранняя диагностика и эффективные методы лечения анемии у детей [Текст] / М. Шарипов // Modern Science and Research. - 2025. – 4 (6). – С. 1134–1136. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15716129>.
80. Эпидемиология бета-талассемии в России [Текст] / Е.Ю. Демидова, Д.С. Селиванова, В.В. Саломашкина [и др.] // Гематология и трансфузиология. - 2022. - 67 (2). – С.104.
81. Юсифова, А. А. Статистические показатели пациентов с большой и промежуточной β -талассемией в разных регионах Азербайджана [Текст] / А.А. Юсифова, С. А. Алекберова, Б. Г. Асадова // Бюллетень науки и практики. – 2020. – 6 (11). – С. 242-247. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/60/29>.
82. A Comprehensive Review of Free Radicals, Oxidative Stress, and Antioxidants: Overview, Clinical Applications, Global Perspectives, Future Directions, and Mechanisms of Antioxidant Activity of Flavonoid Compounds [Text] / S. G. Tumilaar, A. Hardianto, H. Dohi [et al.] // Journal of Chemistry. – 2024. - Article ID 5594386. P. 21. <https://doi.org/10.1155/2024/5594386>.

83. A new role for erythropoietin in the homeostasis of red blood cells [Text] / F. A. Clemente, N. Valente-Leal, F. Bertocchini [et al.] // *Communications biology*. – 2024. – (7). P. 58. <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05758-2>.
84. Adam, S. Quality of life outcomes in thalassemia patients in Saudi Arabia: a cross-sectional study [Text] / S. Adam // *East Mediterr Health J*. – 2019. – 25 (12). – P. 887–895. <https://doi.org/10.26719/2019.25.12.887>.
85. Adigwe, O.P. Critical Review of Sickle Cell Disease Burden and Challenges in Sub-Saharan Africa [Text] / O.P. Adigwe, S.O. Onoja, G. A. Onavbavba // *J Blood Med*. – 2023. – 14. – P. 367-376. doi:10.2147/JBM.S406196.
86. Aksu, T. Iron Deficiency Anemia in Infancy, Childhood, and Adolescence [Text] / T. Aksu, Ş. Ünal // *Turk Arch Pediatr*. – 2023. – 58 (4). – P. 358-362. doi:10.5152/TurkArchPediatr.2023.23049
87. Alhuthali, Hayaa M. Alpha- Thalassemia: An Overview [Text] / H. M. Alhuthali // *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*. – 2023. - 11(8). P. 1532-1537. DOI: 10.36347/sjams. 2023.v11i08.026
88. Alsaad, A. J. Psychosocial Aspects of Thalassemia and Patients Quality of Life: A Narrative Review [Text] / A. J. Alsaad // *Majmaah J Heal Sci*. – 2020. – 8 (1). – P. 82-96. doi:10.5455/mjhs.2020.01.009.
89. Alzeer, J. The Role of Buffers in Establishing a Balance of Homeostasis and Maintaining Health [Text] / J. Alzeer // *American Journal of Medicinal Chemistry*. – 2023. – (1). P. 1-6. DOI: 10.31487/j.AJMC.2023.01.01.
90. An investment framework for meeting the global nutrition target for anemia [Text] / D. Walters, J. Kakietek, J.D. Eberwein, M. Shekar // Washington DC: World Bank. - 2017. – P. 1-4. doi:10.1596/978-1- 4648-1010-7, available at <https://tinyurl.com>.
91. Anderson, G.J. Current understanding of iron homeostasis [Text] / G.J. Anderson, D.M. Frazer // *Am J Clin Nutr*. – 2017. – 106 (6). – P. 1559-1566. doi:10.3945/ajcn.117.155804.
92. Anthropometry, food consumption and iron deficiency anemia, among primary school children (6-15 years) in Kenitra city (North-Western Morocco) [Text] / I.

- Achouri, Y. Aboussaleh, R. Sbaibi [et al.] // *Pan Afr Med J.* – 2021. – 38. – P. 374. doi:10.11604/pamj.2021.38.374.10008.
93. Anxiety, depression and quality of life in patients with beta thalassemia major and their caregivers [Text] / E. Yengil, C. Acipayam, M.H. Kokacya [et al.] // *Int J Clin Exp Med.* – 2014. – 7 (8). – P. 2165-2172.
94. Armitage A.E. The importance of iron status for young children in low- and middle-income countries: a narrative review [Text] / A.E. Armitage, D. Moretti // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2019. - №12 (2). - P. 59. <https://doi.org/10.3390/ph12020059>.
95. Assessment of peripheral blood lymphocyte subsets in children with iron deficiency anemia [Text] / S.S. Aly, H.M. Fayed [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2018. – 18 (1). - P. 49. DOI: 10.1186/s12887-018-0990-5.
96. Atmakusuma, T.D. Oxidative Stress (Malondialdehyde) in Adults Beta-Thalassemia Major and Intermedia: Comparison Between Before and After Blood Transfusion and Its Correlation with Iron Overload [Text] / T.D. Atmakusuma, I.R. Nasution, N. Sutandyo // *Int J Gen Med.* - 2021. – (14). - P.6455-6462. doi:10.2147/IJGM.S336805.
97. Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 [Text] / S. Safiri, A.A. Kolahi, M. Noori, M [et al.] // *J Hematol Oncol.* – 2021. – 14. – P. 185. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01202-2>
98. Baruah, A. Pulmonary Function in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia and Its Correlation with Iron Overload / A. Baruah, J. Bhattacharjee // *Indian Pediatr.* – 2022. – 59 (6). - P. 455-458.
99. Belfield, K.D. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency [Text] / K.D. Belfield, E.M. Tichy // *Am J Health Syst Pharm.* – 2018. – 75 (3). – P. 97-104. doi:10.2146/ajhp160961.
100. Billman, G.E. Homeostasis: The Underappreciated and Far Too Often Ignored Central Organizing Principle of Physiology [Text] / G.E. Billman // *Front. Physiol.* – 2020. – 11(200). doi: 10.3389/fphys.2020.00200.

101. Borgna-Pignatti, C. Pica as a manifestation of iron deficiency [Text] / C. Borgna-Pignatti, S. Zanella // *Expert Rev Hematol.* - 2016. – 9 (11). – P. 1075-1080. doi:10.1080/17474086.2016.1245136.
102. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint [Text] / V. De Sanctis, C. Kattamis, D. Canatan [et al.] // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2017. – 9 (1). – P. e2017018. doi:10.4084/MJHID.2017.018.
103. Camaschella, C. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era [Text] / C. Camaschella, N. Antonella, L. Silvestri // *Hematologica.* – 2020. – 105 (2). – P. 260-272. <https://doi.org/10.3324/hematol.2019.232124>.
104. Changing patterns in the epidemiology of β -thalassemia [Text] / A. Kattamis, G.L. Forni, Y. Aydinok [et al.] // *Eur J Haematol.* -2020. – 105 (6). – P. 692-703. doi:10.1111/ejh.13512.
105. Chaparro, C.M, Suchdev P.S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries [Text] / C.M. Chaparro, P.S. Suchdev // *Ann N Y Acad Sci.* – 2019. – 1450 (1). – P. 15-31. doi:10.1111/nyas.14092.
106. Clinical Manifestations of Acute Hemolysis in Children with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Fars Province, Iran [Text] / N. Honar, H. Javanmardi, F. Saki [et al.] // *Journal of Pediatric Perspectives.* – 2017. - 6 (4). - P. 7489-7494. doi: 10.22038/ijp.2017.26802.2311
107. Current Status of β -Thalassemic Burden in India [Text] / P. Singh, S. Shaikh, S. Parmar [et al.] // *Hemoglobin.* - 2023. – 47 (5). – P.181–190. <https://doi.org/10.1080/03630269.2023.2269837>.
108. Diabetes, Iron-Deficiency Anemia, and Endocrine, Nutritional, and Metabolic Disorders in Children: A Socio-Epidemiological Study in Urban Kazakhstan [Text] / S. Rogova, O. Plotnikova, M. Kalishev [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health.* – 2025. – 22 (9). – P. 1346. <https://doi.org/10.3390/ijerph22091346>

109. Diagnostic yield of targeted next-generation sequencing for pediatric hereditary hemolytic anemia [Text] / Y.J. Choi, H. Kim, W.K. Ahn // BMC Med Genomics. – 2023. – 16. – P. 215. <https://doi.org/10.1186/s12920-023-01648-y>
110. Daru, J. Serum ferritin as an indicator of iron status: what do we need to know? [Text] / J Daru, K Colman, SJ Stanworth [et al.] // Am J Clin Nutr. – 2017. – Vol. 106 (1). – P. 1634-1639.
111. Data needed to respond appropriately to anemia when it is a public health problem [Text] / A.M. Williams, O.Y. Addo, S.D. Grosse et al. // Ann N Y Acad Sci. – 2019. – 1450 (1). – P. 268-280. doi:10.1111/nyas.14175.
112. Desiderosmia (olfactory craving): A novel symptom associated with iron deficiency anemia [Text] / B.R. Hansen, W.A. Bottner [et al.] // Am J Hematol. 2017. – 92 (6). – P. 93-94. doi:10.1002/ajh.24706.
113. Daraghme, D.N. The Redox Process in Red Blood Cells: Balancing Oxidants and Antioxidants [Text] / D.N. Daraghme, R. Karaman // Antioxidants (Basel). – 2024. – 14 (1). – P.36. doi:10.3390/antiox14010036
114. Dev, S. Overview of iron metabolism in health and disease [Text] / S. Dev, J.L. Babitt // Hemodial Int. – 2017. - 21(1). P. 6-20. doi: 10.1111/hdi.12542.
115. Exploring progress in iron supplement formulation approaches for treating iron deficiency anemia through bibliometric and thematic analysis [Text] / T. Kaur, J. Upadhyay, M. Nandave [et al.] // Heliyon. – 2024. – 10 (7). - e29058. doi: 10.1016/j.heliyon. 2024.e29058
116. Exercise in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: Harmful or Harmless? A Narrative Review [Text] / K. Georgakouli, I. G. Fatouros, D. Draganidis [et al.] // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2019. – P. 7. doi: 10.1155/2019/8060193.
117. Extracellular Hemoglobin: Modulation of Cellular Functions and Pathophysiological Effects [Text] / I.T. Drvenica, A.Z. Stančić, I.S. Maslovarić [et al.] // Biomolecules. – 2022. – 12 (11). – P.1708. doi:10.3390/biom12111708
118. Effects of increased hemoglobin on child growth, development, and disease: a systematic review and meta-analysis [Text] / L.M. Larson, J.N. Kubes, M.J.

- Ramírez-Luzuriaga et al // *Annals of the New York Academy of Sciences*. – 2019. – 1450 (1). – P. 83-104. DOI: 10.1111/nyas.14105. PMID: 31157417.
119. Epidemiological Study of Hereditary Hemolytic Anemia in the Korean Pediatric Population during 1997-2016: a Nationwide Retrospective Cohort Study [Text] / Y.J. Shim, H.L. Jung, H.Y. Shin [et al.] // *J Korean Med Sci*. - 2020. – 35 (33). – P.279. doi:10.3346/jkms.2020.35. e279.
120. Epidemiology of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Arab Countries: Insights from a Systematic Review [Text] / A.S. Alangari, A.A. El-Metwally, A. Alanazi [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023.- 12 (20). – P. 6648. <https://doi.org/10.3390/jcm12206648>.
121. Fentaw, W. Anemia and associated factors among 6 to 59 months age children attending health facilities in Kombolcha town, Northeast Ethiopia: a facility-based cross-sectional study [Text] / W. Fentaw, T. Belachew, A. Andargie // *BMC Pediatr*. - 2023. – 23 (1). - P. 209. doi:10.1186/s12887-023-04031-z
122. Firda Nur Laila. Systematic Literature Review: Effects of Different Forms of Iron Supplementation on Gut Microbiota Composition and Immune Function in Children with Iron Deficiency Anemia [Text] / Firda Nur Laila, Ardita Fara // *The International Journal of Medical Science and Health Research*. - 2025. - 13 (2). – P. 85-102. <https://doi.org/10.70070/y78zxj96>.
123. Factors Related to the Quality of Life in Children with Transfusion-Dependent Thalassemia [Text] / D. A. Permana, S. Susanah, R. Adrizain [et al.] // *Pediatric Hematology and Oncology*. – 2023. - 41 (3). – P. 179–197. <https://doi.org/10.1080/08880018.2023.2286962>
124. Gallagher, P.G. Anemia in the pediatric patient [Text] / P.G. Gallagher // *Blood*. – 2022. – 140 (6). – P. 571-593. doi:10.1182/blood.2020006479
125. Genetic origin of α^0 -thalassemia (SEA deletion) in Southeast Asian populations and application to accurate prenatal diagnosis of Hb Bart's hydrops fetalis syndrome [Text] / W. Jomoui, G. Fucharoen, K. Sanchaisuriya [et al.] // *J Hum Genet*. – 2017. – 62. – P. 747–754. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.41>.

126. Global, regional, and national burden of thalassemia, 1990–2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [Text] / Tuo. Yuanyuan [et al.] // *eClinical Medicine*. – 2024. – Volume 72. – P. 102619. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102619>
127. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [Text] / Vos, Theo et al // *The Lancet*. – 2017. - Volume 390. - Issue 10100. – P. 1211 – 1259.
128. Getting back on track to meet global anemia reduction targets: a Lancet Hematology Commission [Text] / H. Sarah Atkinson, [et al.] // *The Lancet Haematology*. 2025. - 12 (9). – P. 717 – 767.
129. Goldstein, D. S. How does homeostasis happen? Integrative physiological, systems biological, and evolutionary perspectives [Text] / D. S. Goldstein // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2019. – 316. – P. 301–317. doi:10.1152/ajpregu.00396.2018.
130. Haley, K. Congenital Hemolytic Anemia [Text] / K. Haley // *Med Clin North Am*. 2017. – 101 (2). – P. 361-374. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.008.
131. Hamali, H. A. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: An Overview of the Prevalence and Genetic Variants in Saudi Arabia [Text] / H. A. Hamali // *Hemoglobin*. – 2021. – 45 (5). – P. 287-295. doi: 10.1080/03630269.2022.2034644.
132. Health-related quality of life in pediatric and adolescent patients with transfusion-dependent β -thalassemia in upper Egypt (single center study) [Text] / G.L.A. Hakeem, S.O. Mousa, A.N. Moustafa [et al.] // *Health Qual Life Outcomes*. – 2018. – 16 (1). - P. 59. doi:10.1186/s12955-018-0893-z
133. Hypoxia Biomarkers, Oxidative Stress, and Circulating Microparticles in Pediatric Patients with Thalassemia in Upper Egypt [Text] / Kh. I. Elsayh, A.M. Zahran, T.B. EI-Abasari [et al.] // *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. – 2014. – 20 (5). - P. 536-545. <https://doi.org/10.1177/1076029612472552>.

134. Impact of inflammation on anemia in children: a cross-sectional study [Text] / L.F. de Paiva Lourenção, F.I. Suano-Souza, F.L.A. Fonseca // BMC Pediatr. - 2025. – 25 (1). – P. 272. doi:10.1186/s12887-025-05639-z
135. Iglesias, L. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review [Text] / L.Iglesias, J. Canals, V. Arija // Crit Rev Food Sci Nutr. – 2017. – Vol. 58 (10). – P. 1604-1614.
136. Imanizade, Z. The association between microcytic anemia and spirometric parameters [Text] / Z. Imanizade, H. Danesh // Adv Respir Med. – 2019. – (87). - P. 1–6.
137. Impairment between Oxidant and Antioxidant Systems: Short- and Long-term Implications for Athletes' Health [Text] / C. Nocella, V. Cammisotto, F. Pigozzi [et al.] // Nutrients. – 2019. – 11 (6). – P. 1353. doi:10.3390/nu11061353.
138. Iron-deficiency anemia and associated factors among preschool children in Diamantina, Minas Gerais, Brazil [Text] / Nobre L.N., Lessa A.C., Oliveira H.C. [et al.] // Rev. Nutr. – 2017. – 30. - P. 185–196. doi: 10.1590/1678-98652017000200004.
139. Iron deficiency anemia as a risk factor in childhood asthma [Text] / S. A. Eissa, A. Abd-E. Mohammad, S. Abd-E. Ibrahim [et al.] // Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis. – 2016. – (65). – P. 733-737.
140. Iron Deficiency Anemia: An Updated Review [Text] / A.K.C. Leung, J.M. Lam, A.H.C. Wong [et al.] // Curr Pediatr Rev. – 2024. – 20 (3). – P. 339-356. doi:10.2174/1573396320666230727102042
141. Iron metabolism: Pathophysiology and Pharmacology [Text] / R. Karolin, M. Finn et al // Trends Pharmacol Sci. – 2021. – 42 (8). – P. 640–656. doi: 10.1016/j.tips.2021.05.001.
142. Iron therapy and anthropometry: A case-control study among iron deficient preschool children [Text] / Amany Ibrahim, A. Abeer [et al.] // Egyptian Pediatric Association Gazette. – 2017. – 63(2). – P. 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.epag.2017.07.001>

143. Jayaweera, JAAS. Childhood iron deficiency anemia leads to recurrent respiratory tract infections and gastroenteritis [Text] / JAAS. Jayaweera, M. Reyes, A. Joseph // *Sci Rep.* – 2019. – 9 (1). – P. 12637. doi:10.1038/s41598-019-49122-z.
144. Ji, X. Neurocognitive Function Is Associated with Serum Iron Status in Early Adolescents [Text] / X. Ji, N. Cui, J. Liu // *Biological Research For Nursing.* – 2017. – Vol. 19 (3). – P. 269-277.
145. Kato, S. Helicobacter pylori-Associated Iron Deficiency Anemia in Childhood and Adolescence-Pathogenesis and Clinical Management Strategy [Text] / S. Kato, B.D. Gold, A. Kato // *J Clin Med.* – 2022. – 11 (24). – P. 7351. doi:10.3390/jcm11247351.
146. Kattamis, A. Thalassemia [Text] / A. Kattamis, J.L. Kwiatkowski, Yesim Aydinok // *The Lancet.* - 2022. – Vol. 399. - Issue 10343. – P. 2310-2324. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00536-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00536-0).
147. Kıran, T. Oxidative stress and antioxidants in health and disease [Text] / T. Kıran, O. Otlu, A. Karabulut // *Journal of Laboratory Medicine.* – 2023. – 47 (1). – P. 1-11. <https://doi.org/10.1515/labmed-2022-0108>.
148. Linkage of typically cytosolic peroxidases to erythrocyte membrane - A possible mechanism of protection in Hereditary Spherocytosis [Text] / S. Rocha, P. Rocha-Pereira, E. Cleto [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta – Bioenergetics.* – 2020. – 1862(3). doi: 10.1016/j.bbamem.2019.183172.
149. Leal, J.K.F. Red Blood Cell Homeostasis: Mechanisms and Effects of Microvesicle Generation in Health and Disease [Text] / J.K.F. Leal, M.J.W. Adjobo-Hermans, G.J.C.G.M. Bosman // *Front. Physiol.* – 2018. – 9 (703). doi: 10.3389/fphys.2018.00703.
150. Markers of oxidative stress in children with iron deficiency anemia [Text] / K. Yadav, Om P. Mishra, K. Khandhadiya [et al.] // *Pediatric Hematology Oncology Journal.* – 2024. – 9(1). - P. 9-14.
151. Mantadakis, E. Iron deficiency anemia in children residing in high and low-income countries: risk factors, prevention, diagnosis and therapy [Text] / E.

- Mantadakis, E. Chatzimichael, P. Zikidou // *Mediterr J Hematol Infect Dis.* – 2020. – 12 (1). – P. 1-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2020.041P>.
152. Molecular patterns of alpha-thalassemia in the kingdom of Saudi Arabia: identification of prevalent genotypes and regions with high incidence [Text] / H. M. Alhuthali, E. F. Ataya, A. Alsalmi [et al.] // *Thrombosis Journal.* – 2023. – 21(115). – P. 2-8. <https://doi.org/10.1186/s12959-023-00560-w>.
153. Narla, J. Red cell membrane disorders [Text] / J. Narla, N. Mohandas // *Int J Lab Hematol.* – 2017. - 39 (1). – P. 47-52. doi:10.1111/ijlh.12657.
154. National, regional, and global estimates of anemia by severity in women and children for 2000-2019: a pooled analysis of population-representative data [Text] / G.A. Stevens, C.J. Paciorek, M.C. Flores-Urrutia et al // *Lancet Glob Health.* – 2022. – 10 (5). – P. 627-639. doi:10.1016/S2214-109X(22)00084-5
155. Nemeth, E. Hepcidin and Iron in Health and Disease [Text] / E. Nemeth, T. Ganz // *Annu Rev Med.* – 2023. – (74). – P. 261-277. doi:10.1146/annurev-med-043021-032816.
156. New Insights in to Pathophysiology of β -Thalassemia [Text] / M. Sanchez-Villalobos, M. Blanquer, J.M. Moraleda [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – (9). – P. 880752. doi:10.3389/fmed.2022.880752.
157. Nnah, IC. Brain Iron Homeostasis: A Focus on Microglial Iron [Text] / I.C. Nnah, M. Wessling-Resnick // *Pharmaceuticals (Basel).* – 2018. – Vol. 11 (4). – P. 129.
158. Özbilen, M. Relationship Between "Geosminophilia" (Liking the Smell of Earth) and Pica in Patients with Iron Deficiency [Text] / M. Özbilen // *Cureus.* - 2023. – 15 (12). - e50460. doi:10.7759/cureus.50460
159. Pica practices, anemia, and oral health outcomes: a systemic review [Text] / Abu BAZ, A. Morrissey, Y. Wu [et al.] // *BMC Oral Health.* – 2025. – 25 (1). – P. 13. doi:10.1186/s12903-024-05371-7.

160. Plummer–Vinson syndrome: a rare occurrence in paediatrics [Text] / W. Vohra, K. Sadiq, M. Iqbal [et al.] *BMC Pediatr.* – 2024. – 24. - P. 278. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04750-x>.
161. Powers, J.M. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency [Text] / J.M. Powers, G.R. Buchanan // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2019. – 33 (3). – P. 393-408. doi: 10.1016/j.hoc.2019.01.006.
162. Prevalence of anemia and its associated factors among under-five children living in Arba Minch Health and Demographic Surveillance System Sites (HDSS), Southern Ethiopia [Text] / S.A. Bamboro, H.I. Boba, M. K. Geberetsadik // *PLOS Glob Public Health.* - 2024. – 4 (11). - e0003830. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0003830>
163. Prevalence of and mothers' knowledge, attitude and practice towards glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among neonates with jaundice: A cross-sectional study [Text] / Z.A. Kasemy, W.A. Bahbah, E.I. Hefnawy [et al.] // *BMJ Open.* – 2020. – (10). - P. e034079.
164. Prevalence of depression, anxiety and quality of life of thalassemia patients with and without physical therapy [Text] / A. Masood, A. Ashraf, H.M. Sheraz [et al.] // *RMJ.* – 2024. – 49 (2). - P. 379-382.
165. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in neonates in Egypt [Text] / S.A. Elella, M. Tawfik, N. Barseem [et al.] // *Saudi Med.* – 2017. – (37). – P. 362–365.
166. Prevalence, years lived with disability, and trends in anemia burden by severity and cause, 1990–2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 [Text] / Gardner, M. William et al // *The Lancet Hematology.* – 2023. - Volume 10. - Issue 9. – P. 713 – 734. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00160-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00160-6).
167. Redox Balance in β -Thalassemia and Sickle Cell Disease: A Love and Hate Relationship [Text] / R. Bou-Fakhredin, L. De Franceschi, I. Motta [et al.] // *Antioxidants.* – 2022. – 11(5). - P. 967. doi: 10.3390/antiox11050967.

168. Raveendran, B. Thalassaemia - part 1: a clinical update for the dental team [Text] / B. Raveendran, M. Dungarwalla // *Br Dent J.* – 2022. – 233 (11). - P. 931-937. doi:10.1038/s41415-022-5302-7.
169. Recent progress in laboratory diagnosis of thalassemia and hemoglobinopathy: a study by the Korean Red Blood Cell Disorder Working Party of the Korean Society of Hematology [Text] / Y.K. Lee, H.J. Kim, K. Lee [et al.] // *Blood Res.* – 2019. – 54 (1). - P. 17–22. doi: 10.5045/br.2019.54.1.17.
170. Redox Homeostasis in Red Blood Cells: From Molecular Mechanisms to Antioxidant Strategies [Text] / S. Spinelli, A. Marino, A. Remigante A [et al.] // *Curr Issues Mol Biol.* – 2025. – 47 (8). – P. 655. doi:10.3390/cimb47080655
171. Restoring the youth of aged red blood cells and extending their lifespan in circulation by remodelling membrane sialic acid [Text] / Yao-Xiong Huang, Wei-Wei Tuo, Di Wang [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* - 2016. -Vol 20 (2). - P. 294-301.
172. Role of iron in the pathogenesis of respiratory disease [Text] / A. Khadem, Y. K. Richard, R. Karim [et al.] // *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* – 2017. – (88). – P. 181-195. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2017.05.003>.
173. Rheological Abnormalities in Human Erythrocytes Subjected to Oxidative Inflammation [Text] / T. Maruyama, M. Hieda, S. Mawatari S, Fujino T [et al.] // *Front Physiol.* – 2022. – 13. – P. 837926. doi:10.3389/fphys.2022.837926.
174. Sick Cell Disease: Role of Oxidative Stress and Antioxidant Therapy [Text] / R. Vona, N. M. Sposi, L. Mattia [et al.] // *Antioxidants.* – 2021. –10(2). - P. 296. doi: 10.3390/antiox10020296.
175. Sangkhae, V. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Heparin [Text] / V. Sangkhae, E. Nemeth // *Adv Nutr.* – 2017. – 8 (1). – P. 126-136. doi:10.3945/an.116.013961
176. Shaw, I. Acid-base balance: a review of normal physiology [Text] / I. Shaw, K. Gregory // *BJA Educ.* – 2022. - 22 (10). – P. 396-401. doi: 10.1016/j.bjae.2022.06.003.

177. Shibuya, A. Analysis of erythrocyte membrane proteins in patients with hereditary spherocytosis and other types of hemolytic anemia [Text] / A. Shibuya, H. Kawashima, M. Tanaka // *Hematology*. 2018. – 23 (9). – P. 669-675. <https://doi.org/10.1080/10245332.2018.1455278>.
178. Sumedha, D. Prevalence of beta thalassemia carriers in India: a systematic review and meta-analysis [Text] / D. Sumedha, K. Anita // *J Community Genet*. – 2023. – 14 (6). - P. 527-541. doi:10.1007/s12687-023-00683-7
179. Social and cultural influences on genetic screening programme acceptability: A mixed-methods study of the views of adults, carriers, and family members living with thalassemia in the UK [Text] / F.K. Boardman, C. Clark, E. Jungkurth [et al.] // *J Genet Couns*. – 2020. – 29 (6). – P. 1026-1040. doi:10.1002/jgc4.1231.
180. Systematic Literature Review of the Burden of Disease and Treatment for Transfusion-dependent β -Thalassemia [Text] / M. Betts, A. Flight Patrick [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2020. – Vol. 42. Issue 2. – P. 322-337. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.12.003>.
181. Study of pulmonary function tests in multitransfused children with beta thalassemia major: an observational study [Text] / Kavya Shivaswamy, Somashekhar Chikkanna, Jagdish Singh [et al.] // *International Journal of Contemporary Pediatrics*. – 2020.- 7 (12). – P. 2307-2311. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20205089>
182. Taher, Ali T. β -Thalassemia's [Text] / Ali T. Taher, K. M. Musallam, M. D. Cappellini // *N Engl J Med*. – 2021. - 384 (6). – P. 727-743. DOI: 10.1056/NEJMra2021838.
183. Thalassemia: Pathophysiology, Diagnosis, and Advances in Treatment [Text] / I.Z. Sadiq, F.S. Abubakar, H.S. Usman [et al.] // *Thalassemia Reports*. – 2024. – 14 (4). – P. 81-102. <https://doi.org/10.3390/thalassrep14040010>.
184. Thalassemia-A global view [Text] / P. Hokland, S. Daar, W. Khair [et al.] // *Br J Hematol*. – 2023. – 201 (2). - P. 199-214. doi:10.1111/bjh.18671
185. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced

- Pathologies [Text] / C.A. Juan, J.M. Pérez de la Lastra, F.J. Plou [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – (22). - P. 46 - 42. <https://doi.org/10.3390/ijms 22094642>.
186. The Role of Iron Regulation in Immunometabolism and Immune-Related Disease [Text] / S.J.F. Cronin, C.J. Woolf, G. Weiss [et al.] // *Front. Mol. Biosci.* – 2019. – 6. – P. 116. DOI: 10.3389/fmolb.2019.00116.
187. Thuret, I. Diagnostic biologique de la carence martiale chez l'enfant [Biological diagnosis of iron deficiency in children] [Text] / I. Thuret // *Arch Pediatr.* – 2017. – 24 (5S). - P. 5S6-5S13. doi:10.1016/S0929-693X (17)24003-2.
188. Touhy, P.C. What Parents Should Know About Iron-Deficiency Anemia in Children [Text] / P.C. Touhy, L.W. Albertini, L.A. Thompson // *JAMA Pediatr.* – 2023. – 177 (6). – P. 651. doi:10.1001/jamapediatrics.2023.0653.
189. Transfusion practices and complications in thalassemia [Text] / A. Lal, T.E. Wong, J. Andrews [et al.] // *Transfusion.* – 2018. – 58 (12). – P. 2826-2835. doi:10.1111/trf.14875.
190. Vives Corrons, Joan-Luis. Understanding Rare Anemias: Emerging Frontiers for Diagnosis and Treatment [Text] / Joan-L. Vives Corrons // *J Clin Med.* – 2024. -13(11). – P. 3180. doi:10.3390/jcm13113180
191. Valgimigli, L. Lipid Peroxidation and Antioxidant Protection [Text] / L. Valgimigli // *Biomolecules.* – 2023. – 13 (9). - P. 1291. <https://doi.org/10.3390/biom13091291>.
192. Wang, C.Y. Liver iron sensing and body iron homeostasis [Text] / C.Y. Wang, J.L. Babitt // *Blood.* – 2019. – 133 (1). – P. 18-29. doi:10.1182/blood-2018-06-815894.
193. WHO. Geneva, Switzerland. WHO Global database on anemia. Worldwide prevalence of anemia 1993–2005. – 2008. – P. 40. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596657>.
194. WHO. Guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. – P. 82. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. available at <http://apps.who.int/iris>.

195. WHO. Hemoglobin concentrations for the diagnosis of anemia and assessment of severity. – 2011. – №. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1.
196. WHO. The Global Prevalence of Anemia in 2011. WHO: Geneva, Switzerland. - 2015. – P. 48. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241564960>.
197. WHO/UNICEF. The extension of the 2025 maternal, infant and young child nutrition targets to 2030. June 13. - 2019. <https://data.unicef.org/resources/who-unicef-discussion-paper-nutrition-targets/>.
198. World Health Organization. Nutritional anemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization. – 2017. – P. 83
199. Wojcik, P. Involvement of Metabolic Lipid Mediators in the Regulation of Apoptosis [Text] / P. Wojcik, N. Zarkovi, A. Gęgotek [et al.] // Biomolecules. – 2020. - 10 (3). – P. 402. <https://doi.org/10.3390/biom10030402>.
200. Yadav, S.S. Prevalence and Management of β -Thalassemia in India [Text] / S.S. Yadav, P. Panchal, K.C. Menon // Hemoglobin. – 2022. – 46 (1). - P. 27-32. doi:10.1080/03630269.2021.2001346.
201. Yuran, N. Severe Unexplained Iron Deficiency Anemia in Children: High Yield of Upper Gastrointestinal Endoscopy Regardless of Gastrointestinal Symptoms [Text] / N. Yuran, T. Ben-Ami, M. Kori // J Pediatr Hematol Oncol. – 2024. – 46 (5). – P. 248-251. doi:10.1097/MPH.0000000000002863

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

[1-А] Хусенова М. С. Ҳолати функсияи нафаскашии беруна ва таркиби газҳои хун дар кӯдакони гирифтори камхунии гемолитикии ирсӣ [Матн] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Авҷи Зӯҳал – 2023. – №3. – С. 44-48.

[2-А] Хусенова М. С. Состояние электролитного гомеостаза у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Здоровоохранение Таджикистана – 2023. – №3. – С.79-84.

[3-А] Хусенова М. С. Состояние вентиляционной функции лёгких при наследственных гемолитических анемиях [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Медицинский Вестник Национальной Академии Наук Таджикистана. – 2023. – Т. XIII, №3 (47). – С.76-81.

[4-А] Хусенова М. С. Состояние функции внешнего дыхания и газового состава крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // «Вестник Авиценны» - 2024. – Т. 26, №3. – С. 378-386.

[5-А] Хусенова М. С. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы организма при наследственных гемолитических анемиях у детей [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов, А.М. Сабурова, Х.Р. Насырджанова // «Вестник Авиценны» - 2025. – Т. 27, №2. – С. 340-349.

Статьи и тезисы, опубликованные в отечественных и иностранных научных медицинских журналах и материалах конференций

[6-А] Хусенова М. С. К вопросу электролитного дисбаланса у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы 68-ой научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2020. – С. 313-315.

[7-A] Хусенова М. С. Клинические особенности течения талассемии у детей [Текст] / М. С. Хусенова, Н. Н. Ходжаева, Н.М. Содиков // Материалы VIII Всероссийской межвузовской научно-практической конференции студентов и молодых учёных ФГБОУ ВО Тверской ГМУ. – Тверь. – 2020. – С. 56

[8-A] Хусенова М. С. Особенности газового состава и кислотно-основного состояния крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы XVI научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2021. – С. 786.

[9-A] Хусенова М. С. Состояние газов и кислотно-щелочного равновесия крови у детей с железодефицитной анемией [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы 69-ой научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2021. – С. 92-94.

[10-A] Хусенова М. С. Состояние вентиляционной функции лёгких и газового состава крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы XVII научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2022. – С. 424.

[11-A] Хусенова М. С. Степень дисбаланса газового и кислотно-основного гомеостаза крови у детей с железодефицитной анемией [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы 70-ой научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2022. – С. 443-444.

[12-A] Хусенова М. С. Некоторые аспекты вентиляционной функции лёгких и газового состава крови у детей при наследственных гемолитических анемиях [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов, Н. Н. Ходжаева // Мать и дитя – 2023. – №4. – С. 60-67.

[13-А] Хусенова М. С. Особенности электролитного гомеостаза при наследственных гемолитических анемиях у детей [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы XVIII научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2023. – С. 459.

[14-А] Хусенова М. С. Кислотно-основное состояние крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов, С. Н. Давлатова // Материалы Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Врождённые пороки развития у детей: проблемы и пути их решения» и «4-форум питания». – Душанбе – 2023. – С. 149.

[15-А] Хусенова М. С. Состояние функции внешнего дыхания и кислотно-основного гомеостаза крови у детей с железодефицитной анемией [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы 71-ой научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2023. – С. 842-844.

[16-А] Хусенова М. С. Влияние микроэлемента железа на газовый состав и кислотно-основное состояние крови детей при железодефицитной анемии [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов, С. Н. Давлатова // Материалы 72-ой научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2024. – С. 407-408.

[17-А] Хусенова М. С. Окислительный стресс и железодефицитная анемия у детей [Текст] / М. С. Хусенова, А.М. Сабурова, Х.Р. Насырджанова // Материалы 72-ой научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2024. – С. 262.

[18-А] Хусенова М. С. Состояние газового состава и кислотно-основного равновесия крови у детей с наследственными гемолитическими анемиями [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы XIX научно-

практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2024. – С. 477.

[19-А] Хусенова М. С. К вопросу кислотно-основного состояния крови у детей при наследственных гемолитических анемиях [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов, С. Н. Давлатова // Материалы Международной 78-ой научно-практической конференции студентов и молодых учёных г. Самарканд. – Узбекистан – 2024. – С. 788.

[20-А] Хусенова М. С. Чанбаҳои таркиби газҳои хун дар кӯдакони гирифтори камхунии гемолитикии ирсӣ [Матн] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов, С. Н. Давлатова // Республиканская научно-практическая конференция на тему: «Инновационные технологии диагностики и лечения в многопрофильной больнице» посвящённой 60-ю НМЦ РТ «Шифобахш». – Душанбе. – 2024. – С. 276-281.

[21-А] Хусенова М. С. Особенности оксидантно-антиоксидантного статуса крови у детей с железодефицитной анемией [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Материалы XX (юбилейной) научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием. – Душанбе – 2025. – С. 580-581.

[22-А] Хусенова М. С. Некоторые аспекты оксидантно-антиоксидантного статуса крови при железодефицитной анемии у детей [Текст] / М. С. Хусенова, К. И. Исмаилов // Сборник материалов 79-й международной научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации». – Самарканд – 2025. – С. 556-557.