МАГИСТЕРСКАЯ РАБОТА НА ТЕМУ:

Состояние ендокринной системы у больных железодефицитной анемией

Выполнил:

магистрант 2 курса,1 группы

Малиновска С.-О.В.

Актуальность исследования

- Железодефицитная анемия (ЖДА) полиэтиологическое заболевание, обусловленное истощением различных фондов железа в организме. Железодефицитные анемии широко распространены среди населения и охватывают до 1788600000 жителей планеты. К группе риска по развитию ЖДА относятся дети и женщины репродуктивного возраста
- Результаты многолетних исследований дополнили отдельные вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЖДА .Однако, проблема ЖДА у девушек-подростков остается нерешенной и дискутабельной. Об этом свидетельствует широкая распространенность дефицита железа среди детей подросткового возраста Подростки представляют собой кадровый, интеллектуальный, экономический и оборонный потенциал государства и отклонения в состоянии их здоровья расцениваются как угроза национальной безопасности страны.
- Особое значение в подростковом возрасте приобретает репродуктивное здоровье. Отсюда воспитание здоровых девушек и подготовка их к материнству составляет значимую проблему здравоохранения.
- Высокая гинекологическая заболеваемость девочек-подростков, раннее половое созревание и начало половой жизни, «подростковое материнство» неблагоприятно отражаются на здоровье юных матерей и новорожденных). В связи с этим развитие проблем подростковой медицины имеет огромное социальное значение и позволит улучшить здоровье наиболее перспективной части населения страны.
- В настоящее время одной из актуальных задач подростковой медицины по определению ВОЗ, является диагностика, лечение и профилактика железодефицитных состояний у детей подросткового возраста. Большой интерес при этом вызывают исследования по изучению состояния эндокринной системы у больных ЖДА Так, определена значимость функции щитовидной железы, надпочечников, и гипофиза у взрослых и детей). Но комплексной оценки гонадотропной функции гипофиза и половых желез у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией не проводилось.
- Вышесказанное определяет актуальность комплексной оценки состояния здоровья и обмена железа, гонадотропной функции гипофиза и половых желез у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией, что позволит улучшить диагностику и предотвратить неблагоприятный исход заболевания, улучшить физическое, психическое и социальное благополучие подростков.

Цель исследования
Оценка факторов риска, клинико-гематологического статуса, гонадотропной функции гипофиза и функции половых желез у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией.

- **Задачи исследования.**

1. Изучить значение медико-социальных факторов в развитии железодефицитной анемии у девочек подросткового возраста.
2. Исследовать клинико-гематологические показатели и состояние обмена железа у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией.
3.Оценить гонадотропную функцию гипофиза путем определения концентрации пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести железодефицитной анемии и обозначить роль выявленных нарушений при развитии дефицита железа у девочек подросткового возраста.
4.Определить функцию половых желез у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией путем определения концентрации эстрадиола сыворотке крови в зависимости от степени ее тяжести и установить значимость выявленных отклонений при дефиците железа.

Научная новизна исследования.

- Впервые установлены факторы риска развития дефицита железа у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией. Проведена комплексная оценка состояния здоровья, определены особенности клинического течения, характер нарушений обмена железа, функция половых желез и гонадотропной функции гипофиза у девочек-подростков с железодефицитной анемией. Показано существование взаимообусловленных отклонений в системе гипофиз - половые железы - обмен железа и определена значимость нарушений обмена железа в развитии отклонений гонадотропной функции гипофиза и половых желез, обозначена их роль в становлении рецидивирующих железодефицитных анемий у девочек подросткового возраста. Выделен контингент подростков с высокой степенью риска развития нарушений гонадотропной функции гипофиза и половых желез.

Практическая значимость исследования

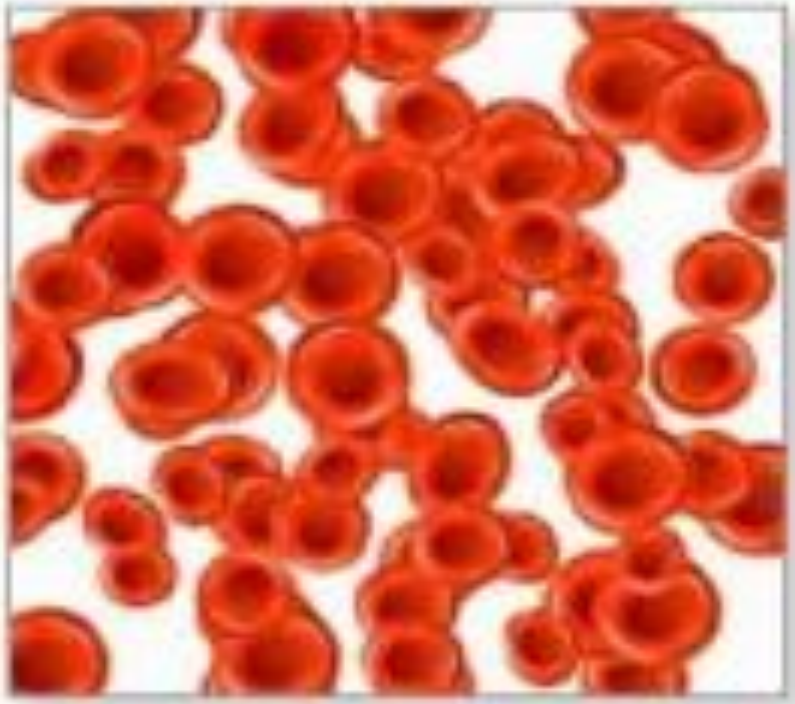
- Результаты исследования будут способствовать оптимизации методов диагностики и терапии нарушений обмена железа, предупреждению развития дисфункций гипофиза и половых желез у девочек подросткового возраста, что позволит сократить частоту малокровий и их осложнений, снизить общую заболеваемость и смертность детей. Своевременное лечение и профилактика анемий даст возможность восстановить здоровье, нормализовать психическое, физическое и половое развитие подростков, прогнозировать формирование полноценного репродуктивного здоровья девочек подроскового возраста. Полученные результаты открывают перспективы для новых научных изысканий в изучении проблем железодефицитных анемий у детей.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Значимость медико-социальных факторов в становлении железодефицитных анемий у девочек подросткового возраста.
2. Комплексная оценка состояния здоровья, клинико-гематологических показателей и обмена железа при железодефицитной анемии у девочек подросткового возраста.
3. Оценка значимости дефицита железа в развитии нарушений гонадотропной функции гипофиза и половых желез при железодефицитной анемии у девочек подросткового возраста

- Железодефицитная анемия - это клинико-гематологический синдром, в основе которого лежит нарушение синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа.
- Наряду с развернутым симптом комплексом железодефицитной анемии существует скрытый дефицит железа, характеризующийся уменьшением содержания железа в запасах и сыворотке крови при нормальных показателях гемоглобина. Скрытый дефицит железа является предстадией железодефицитной анемии (латентная анемия, “анемия без анемии”) и манифестируется анемическим синдромом при прогрессировании и отсутствии компенсации железодефицитного состояния.
- К наиболее уязвимым в отношении развития железодефицитной анемии группам относятся дети младших возрастных групп, беременные и женщины детородного возраста. В развитых странах Европы около 10% женщин детородного возраста страдают железодефицитной анемией, а у 30% женщин наблюдается скрытый дефицит железа. Распространенность железодефицитной анемии у детей в нашей стране и в развитых европейских странах достигает 50%.

Норма



Анемия

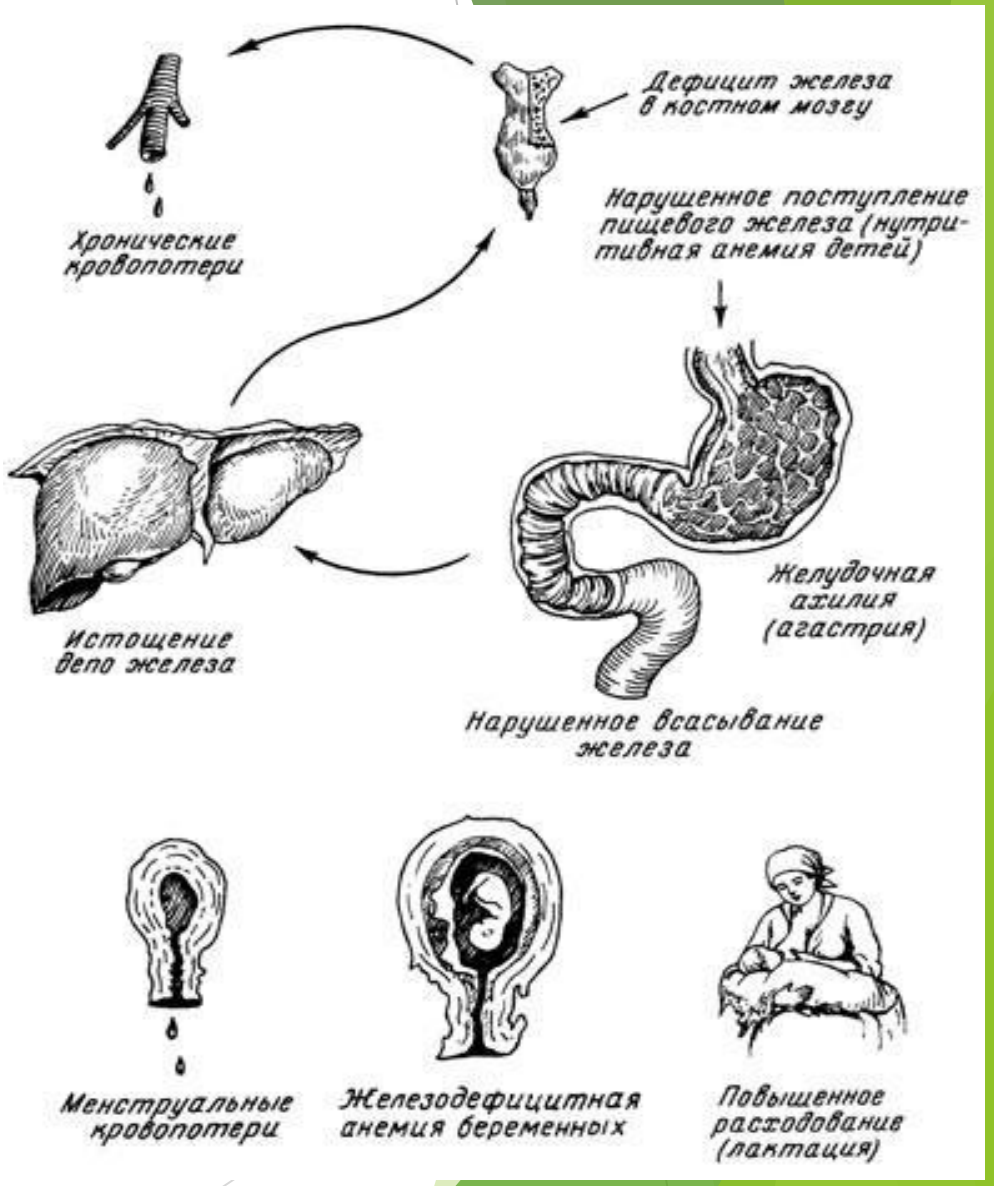
Для человеческого организма железо является особенно важным микроэлементом, так как оно участвует в процессе внутриклеточного обмена, делении клеток, тканевого дыхания, в биосинтезе ДНК и кроветворении. Процесс обмена железа в организме является регулятором процессов окисления и восстановления, которые протекают в организме.

Железо в комплексе входит в состав гемоглобина, миоглобина, ферритина, цитохромов — ферментов, которые участвуют в процессе энергообразования, и других железосодержащих белков-ферменты негеминовой группы (сукцинатдегидрогеназа, ацетил-КоА-дегидрогеназа, ксантиноксидаза), ферритин, гемосидерин, трансферрин.. Эти белки кроме основных функций (синтез гемоглобина) участвуют в формировании клеточного иммунитета, а также контролируют мозговую активность и познавательные способности человека.

Железо в пище содержится в основном в форме Fe+3, но лучше всасывается в двухвалентной форме Fe+2. Под воздействием соляной кислоты желудочного сока железо высвобождается из пищи и превращается из Fe+3 в Fe+2, этот процесс ускоряется аскорбиновой кислотой, ионами меди, которые способствуют всасыванию. При нарушении нормальной функции желудка абсорбция железа в кишечнике ухудшается. До 90% железа всасывается в 12-ти перстной кишке и начальных отделах тощей кишки, но при железодефиците зона всасывания расширяется дистально, до слизистой верхнего отдела подвздошной кишки.

- Железо входит в состав комплексных соединений и распределено в организме следующим образом:
- - гемовое железо - 70%;
- - депо железа - 18% (внутриклеточное накопление в форме ферритина и гемосидерина);
- - функционирующее железо - 12% (миоглобин и содержащие железо энзимы);
- - транспортируемое железо - 0,1% (железо, связанное с трансферрином).
- Различают два вида железа: гемовое и негемовое. Гемовое железо входит в состав гемоглобина. Оно содержится лишь в небольшой части пищевого рациона (мясные продукты), хорошо всасывается (на 20-30%), на его всасывание практически не влияют другие компоненты пищи. Негемовое железо находится в свободной ионной форме - двухвалентного (Fe II) или трехвалентного железа (Fe III). Большая часть пищевого железа - негемовое (содержится преимущественно в овощах). Степень его усвоения ниже, чем гемового, и зависит от целого ряда факторов. Из продуктов питания усваивается только двухвалентное негемовое железо. Чтобы «превратить» трехвалентное железо в двухвалентное, необходим восстановитель, роль которого в большинстве случаев играет аскорбиновая кислота (витамин С). В процессе всасывания в клетках слизистой оболочки кишечника закисное железо Fe^{2+} превращается в окисное Fe^{3+} и связывается со специальным белком-носителем - трансферрином, который осуществляет транспорт железа к гемопоэтическим тканям и местам депонирования железа.
- Накопление железа осуществляется белками ферритином и гемосидерином. При необходимости железо может активно освобождаться из ферритина и использоваться для эритропоэза. Гемосидерин является производным ферритина с более высоким содержанием железа. Из гемосидерина железо освобождается медленно. Начинающийся (прелатентный) дефицит железа можно определить по сниженной концентрации ферритина еще до исчерпания запасов железа, при еще сохраняющейся нормальной концентрации железа и трансферрина в сыворотке крови.

- **Наиболее частыми причинами возникновения железодефицитных состояний являются**:
- 1. потери железа при хронических кровотечениях (наиболее частая причина, достигающая 80%):
- -- кровотечения из желудочно-кишечного тракта: язвенная болезнь, эрозивный гастрит, варикозное расширение эзофагеальных вен, дивертикулы толстой кишки, инвазии анкилостомы, опухоли, НЯК, геморрой;
- -- длительные и обильные менструации, эндометриоз, фибромиома; макро- и микрогематурия: хронический гломеруло- и пиелонефрит, мочекаменная болезнь, поликистоз почек, опухоли почек и мочевого пузыря; носовые, легочные кровотечения; потери крови при гемодиализе; неконтролируемое донорство;
- 2. недостаточное усваивание железа(резекция тонкого кишечника,хронический энтерит, синдром мальабсорбции,амилоидоз кишечника)
- 3. повышенная потребность в железе: интенсивный рост, беременность; период кормления грудью; занятия спортом;
- 4. недостаточное поступление железа с пищей: новорожденные; маленькие дети; вегетарианство.
- Рекомендуемая ежедневная норма поступления железа с пищей: для мужчин - 12 мг, для женщин - 15 мг (для беременных - 30 мг).



Стадии ЖДА

- Прелатентный дефицит железа характеризуется снижением запаса железа, уменьшением гемосидерина в макрофагах костного мозга, увеличением абсорбции радиоактивного железа из ЖКТ, что указывает на возросшую уязвимость или возможность развития недостаточности железа. У пациента отсутствуют какие-либо симптомы, уровень гемоглобина находится в пределах нормы, не наблюдается изменений обмена сывороточного железа.
- Скрытый (латентный дефицит железа): наряду с обеднением депо, снижается коэффициент насыщения трансферрина, повышается уровень протопоферринов в эритроцитах.
- Явная ЖДА: кроме выше перечисленных признаков, наблюдаются клинические проявления дефицита железа

Клинические проявления ЖДА

- В период скрытого дефицита железа появляются многие субъективные жалобы и клинические признаки, характерные для железодефицитных анемий. Пациенты отмечают общую слабость, недомогание, снижение работоспособности. Уже в этот период могут наблюдаться извращение вкуса, сухость и пощипывание языка, нарушение глотания с ощущением инородного тела в горле, сердцебиение, одышка.
- При объективном обследовании пациентов обнаруживаются «малые симптомы дефицита железа»: атрофия сосочков языка, хейлит, сухость кожи и волос, ломкость ногтей, жжение и зуд вульвы. Все эти признаки нарушения трофики эпителиальных тканей связаны с тканевой сидеропенией и гипоксией.
- Больные железодефицитной анемией отмечают общую слабость, быструю утомляемость, затруднение в сосредоточении внимания, иногда сонливость. Появляются головная боль, головокружение. При тяжелой анемии возможны обмороки. Эти жалобы, как правило, зависят не от степени снижения гемоглобина, а от продолжительности заболевания и возраста больных.
- Железодефицитная анемия характеризуется также изменениями кожи, ногтей и волос. Кожа обычно бледная, иногда с легким зеленоватым оттенком (хлороз) и с легко возникающим румянцем щек, она становится сухой, дряблой, шелушится, легко образуются трещины. Волосы теряют блеск, сереют, истончаются, легко ломаются, редеют и рано седеют. Специфичны изменения ногтей: они становятся тонкими, матовыми, уплощаются, легко расслаиваются и ломаются, появляется исчерченность. При выраженных изменениях ногти приобретают вогнутую, ложкообразную форму (койлонихия). У больных железодефицитной анемией возникает мышечная слабость, которая не наблюдается при других видах анемий. Ее относят к проявлениям тканевой сидеропении. Атрофические изменения возникают в слизистых оболочках пищеварительного канала, органов дыхания, половых органов. Поражение слизистой оболочки пищеварительного канала - типичный признак железодефицитных состояний.
- Отмечается снижение аппетита

Таблица 1. Основные критерии лабораторной диагностики ЖДА		
Лабораторные показатели	**Норма**	**Изменения при ЖДА**
Морфологические изменения эритроцитов	нормоциты – 68,0%, микроциты – 15,2%, макроциты – 16,8%	микроцитоз сочетается с анизоцитозом, пойкилоцитозом
Цветовой показатель	0,86–1,05	гипохромия, показатель менее 0,85
Количество эритроцитов	женщины – не менее 3,8 млн/мкл, мужчины – не менее 4 млн/мкл	снижено
Железо сыворотки	женщины – 9–30,4 мкмоль/л, мужчины – 11,6–31,3 мкмоль/л	снижено
Общая железосвязывающая способность сыворотки крови	мужчины – 45–75 мкмоль/л, женщины – на 10–15% ниже, чем у мужчин	повышена
Насыщение трансферрина железом	15–45%	уменьшено
Содержание трансферрина	2–4 мг/л (23–45 мкмоль/л)	увеличено
Содержание ферритина в сыворотке крови	женщины – 12–150 мкг/л, мужчины – 15–200 мкг/л	уменьшено
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците	27–31 пг	менее 26 пг
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците	33–38 г/дл	менее 32 г/дл
MCV – средний объем эритроцита	80–95 мкм^3 (или фл)	менее 80 фл
RDW – показатель анизоцитоза эритроцитов	11,5–14,5%	в пределах нормы или увеличен

Материалы и методи исследования

- Проведено клинико-лабораторное обследование 100 девочек-подростков в возрасте с 15 до 17 лет с железодефицитной анемией (основная группа). Среди них 98 (98%) девочек являлись учащимися школ и средних учебных заведений, 2 (2%) - студентками ВУЗов. Контрольную группу составили 30 практически здоровых девочек-подростков аналогичного возраста, среди которых 28 (93,3 %) - являлись учащимися школ и средних учебных заведений и 2 (6,7%) - студентками ВУЗов.
- Исследование проводилось на основании изучения медицинской документации, сбора анамнеза жизни и анамнеза болезни, общего клинического осмотра больных, оценки физического и полового развития, лабораторных методов диагностики (анализ периферической крови, обмена железа, гонадотропной функции гипофиза и половых желез).
- В зависимости от степени тяжести железодефицитной анемии были выделены следующие группы пациентов: больные с легкой степенью анемии -77 (77%) детей, средней степенью - 15 (15%) и тяжелой степенью тяжести - 8 (8%) девочек. Длительность заболевания у 15 (15 %) девочек колебалась от 1 до 5 лет, у 10 (10 %) - от 5 до 10 лет и у 75 (75 %) - 10 и более лет. Средняя длительность железодефицитной анемии составила 7,3 ±1,1 лет. Причем более продолжительной анемия оказалась у детей с тяжелой степенью заболевания. У детей с легкой степенью железодефицитной анемии продолжительность болезни составила 5,7 ± 1,1 лет, со средней степенью тяжести - 13,7 ±1,2 лет, тяжелой - 14,5 ± 1,5 лет.

- Исследование показателей периферической крови у больных проведено с учетом их морфологических свойств. Подсчет числа эритроцитов произведен в камере Горяева. Гемоглобин крови определялся гемоглобинцианидным методом с помощью портативного гемоглобинометра «Минигем - 450». Уровень лейкоцитов вычислялся унифицированным методом в автоматическом счетчике лейкоцитарной формулы крови СЛФ-ЭЦ-11-01.
- Обмен железа оценивался на основании изучения содержания железа в сыворотке крови, общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), латентной железосвязывающей способности сыворотки (ЛЖСС), коэффициента насыщения трансферина железом (КНТ). Для оценки запасов железа в организме исследовалась концентрация сывороточного ферритина.
- Сывороточное железо определялось с помощью биохимического автоматического анализатора «Kone specific Supra». Для определения общей железосвязывающей способности сыворотки использовался набор «Olveks diagnosticum». Латентная железосвязывающая способность сыворотки крови исследовалась путем определения разницы между общей железосвязывающей способностью сыворотки и уровнем сывороточного железа. Коэффициент насыщения трансферина железом вычислялся с помощью формулы:
- Измерение концентрации ферритина в сыворотке проводилось иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов фирмы «DRG» (Германия).
- Гонадотропная функция гипофиза оценивалась по концентрации пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сыворотке крови. Показатели пролактина, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, эстрадиола в сыворотке крови определялись иммуноферментным методом. Функцию женских половых желез анализировали по концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Определение концентрации пролактина производилось с помощью набора «ИФА -пролактин - 01» (ЗАО «Алкор - БИО», Россия), концентрации фолликулостимулирующего гормона при помощи набора реагентов «Гонадотропин ИФА — ЛГ» (ЗАО «Алкор — БИО», Россия), концентрации эстрадиола с помощью набора реагентов «Эстрадиол -DRG»(Германия).
- Математико-статистическая обработка результатов исследования проведена на персональном компьютере «Samsung SyngMaster 152 s» с использованием стандартной программы «Microsoft Excel-97» и пакета стандартных статистических программ «Statistica for Windows 402» (Stat soft 6,0). Вычислены средние величины (М) и ошибка средней арифметической (т), установлена достоверность различий (Р) по группам с помощью критерия Стьюдента (t), проведен корреляционной анализ с вычислением коэффициента линейной корреляции (г).
- Сравнение частот бинарного признака в двух несвязанных группах проводилось путем анализа таблиц 2х2 с использованием оригинальной компьютерной программы. Вычисление коэффициента относительного шанса (ОШ) по определенному признаку проведено по четырехпольной таблице. Показатели считались достоверными при доверительном интервале (ДИ) больше или меньше единицы (О.Ю.Реброва, 2003).

Результаты исследования

- Исследования показали, что риск формирования анемии у девочек был обусловлен влиянием неблагоприятных средовых факторов на здоровье детей в антенатальном периоде. Так, частые беременности (3 и более) у матери (34,0% в группе больных железодефицитной анемией против 13,3% в контроле), укорочение срока между родами до 1 года (12,0% против 3,3% соответственно), неблагоприятное течение родов (63,0% против 26,6%) увеличивали ОШ развития анемии у детей от 3,35 ($p<0,05$) - до 4,7 ($p<0,001$).
- Фактором риска развтитя железодефицита у девочек в раннем возрасте является состояние здоровья матери. Установлено, что 54,0% матерей обследованных пациенток (против 36,6% - в контроле) страдали хроническими заболеваниями, что увеличивало шанс развития анемии до 2,6 ($p<0,05$). Высокая частота железодефицита у женщин в период беременности способствовала ее развитию у 63 (63%) детей в возрасте до 1 года, у 12 (12%) детей в возрасте 2-3 лет, у 10 (10%) детей в возрасте 4-7 лет и у 15 (15%) детей в возрасте 11-15 лет. Причем у 77 (77%) из них выявлялась анемия легкой степени, у 15 (15%) - средней тяжести и у 8 (8%) - тяжелой степени тяжести, что увеличивало риск формирования затяжных анемий до 6,0 ($p<0,001$).
- Важными в становлении железодефицита у ребенка по мере его роста и развития оказались социальное положение, образование и профессиональная деятельность родителей. Установлено, что по социальному положению большинство матерей (56,0% против 6,6% в контроле) и отцов (78,0% против 16,6%, соответственно) являлись рабочими. Выявлено увеличение частоты анемий у детей, родители которых имели низкий образовательный уровень или тяжелый непроизводительный труд, низкий уровень общей и санитарно-гигиенической культуры. При этом шанс развития анемии у подростков статистически значимо возрастал до 17,7 -17,8 ($p<0,05$).

Выводы

- 1. Установлена значимость медико-социальных факторов в развитии железодефицитных анемий у девочек подросткового возраста, определяющих сроки становления, характер течения и прогноз болезни. Наиболее значимыми среди них оказались: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (ОШ от 3,06 до 4,70), хронические заболевания и железодефицитная анемия у матери (ОШ от 2,60 до 5,40), врожденная недостаточность железа (ОШ=23,80), алиментарные нарушения (ОШ от 4,70 до 13,20), кровопотери (ОШ=6,60), повышенная заболеваемость девочек в различные периоды их роста и развития (ОШ от 3,50 до 7,60), неблагоприятные социально-гигиенические факторы (ОШ от 6,0 до 17,8).
- 2. Обнаружена депрессия обмена железа и синтеза гемоглобина, проявляющаяся снижением концентрации гемоглобина, сывороточного железа, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом и повышением общей и латентной железосвязывающей сыворотки крови.
- 3. Для железо дефицитной анемии у девочек подросткового возраста является характерным выраженность анемического и сидеропенического синдромов, полиорганность и полисистемность поражений, повышенная заболеваемость, нарушение психического, физического и полового развития, затяжное и рецидивирующее течение болезни.
- 4. У девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией выявлено повышение содержания пролактина зависящее от степени тяжести анемии. Гиперсекреция пролактина, сопровождается истощением обменных фондов железа в организме и становлением стойких и рецидивирующих форм железодефицитных анемий у девочек подросткового возраста.
- 5. Исследованием установлено снижение уровня эстрадиола, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов у девочек подросткового возраста с железодефицитной анемией, обусловленное дефицитом железа и свидетельствующее о недостаточности гонадотропной функции гипофиза и половых желез, более интенсивные изменения которых сопровождаются задержкой полового развития, углублением железодефицита и формированием тяжелых и рецидивирующих анемий.