

Козырева Наталья Владимировна

**КЛИНИКО-ПАРАКЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ -
ГЕТЕРОЗИГОТНЫХ НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ С282У ГЕНА
НАСЛЕДСТВЕННОГО ГЕМОХРОМАТОЗА**

14.00.09 – педиатрия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск 2009

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научный руководитель:

Казакова Любовь Михайловна

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Нагаева Татьяна Александровна

доктор медицинских наук, профессор

Назаренко Людмила Павловна

доктор медицинских наук, профессор,

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита состоится « » _____ 2009 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан « » _____ 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Тюкалова Л.И.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Нарушения обмена железа в настоящее время остаются актуальной проблемой для здравоохранения во всём мире, в связи с их высокой распространённостью. В основном нарушения метаболизма железа обусловлены железодефицитным состоянием. По данным ВОЗ около 1,5 млрд. человек на планете страдает дефицитом железа, и на долю ЖДА приходится половина этих случаев (Воробьев А.И., 2005, Самсыгина Г.А., 2006). Чаще всего железодефицитные состояния встречаются у детей, и их частота в детской популяции составляет от 20 до 43% (Кисляк Н.С., 2001, Румянцев А.Г., 2004).

С другой стороны, существуют заболевания, обусловленные токсическим действием железа при его избытке в организме. Одно из них - наследственный гемохроматоз (НГХ), который развивается в результате мутации трансмембранного белка наследственного гемохроматоза (HFE) (Feder J.H., 1996, Parkilla S., 2001). Частота гомозиготного носительства мутации C282Y гена HFE среди европеоидных популяций составляет 0,5 – 1,0%, а гетерозиготного - в среднем 10 – 12% (Воробьев А.И., 2005, Щербинина С.П., 2005, Asberg A., 2001, Jackson H.A., 2001).

Несмотря на относительно редкую встречаемость НГХ, данная проблема остаётся не менее актуальной, так как исход этого заболевания, как правило, неблагоприятный. Это обусловлено тем, что диагностируют НГХ чаще всего в клиническую стадию, когда методы лечения уже не эффективны.

Первичный гемохроматоз носит наследственный характер, тем не менее, сталкиваются с этим заболеванием в основном терапевты различных направлений (эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог и т.д.). У детей и подростков развёрнутая клиническая симптоматика НГХ встречается крайне редко, но избыточное накопление железа в организме у гомозиготных носителей мутации C282Y гена HFE начинается уже в детском возрасте (Красильникова М.В., 1999). Что касается гетерозиготных носителей мутантного гена HFE, которых значительно больше в популяции, то исследования показывают, что у них также имеет место гиперферритинемия (Красильникова М.В., 1999, Щербинина С.П., 2006, Gerry P.J., 1997, Jackson H.A., 2001).

В отечественной и зарубежной литературе опубликованы немногочисленные работы, посвящённые исследованию показателей обмена железа у детей с наличием мутантного гена HFE. Кроме того, отсутствуют данные о распространённости носительства мутации C282Y гена HFE у детей и подростков в нашем регионе. Результаты таких исследований представляют практический интерес, так как в детском возрасте приём препаратов железа с лечебной и профилактической целью достаточно частая клиническая ситуация, и вопрос о целесообразности их назначения у детей - носителей мутации гена HFE, остаётся открытым.

Цель исследования

Установить клинико-лабораторные особенности обмена железа и частоту носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза у детей Кемеровской области.

Задачи исследования

1. Установить частоту носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза у детей Кемеровской области.
2. Выявить клинические особенности у детей - носителей мутации С282У гена наследственного гемохроматоза.
3. Изучить особенности эритроидного ростка периферической крови и показателей обмена железа у детей - носителей мутации С282У гена наследственного гемохроматоза.
4. Выявить клинико-метаболические особенности, ассоциированные с высокими показателями эритроидного ростка периферической крови у детей и подростков с повышенным уровнем общего гемоглобина.

Научная новизна

Впервые выявлена частота гетерозиготного носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза среди детей и подростков Кемеровской области.

Выявлены дополнительные факторы по формированию группы риска по наследственному гемохроматозу у детей (сочетание отягощенной наследственности по ассоциированным с наследственным гемохроматозом заболеваниям с определенными стигмами дисэмбриогенеза).

Группа детей – гетерозиготных носителей мутации С282У гена наследственного гемохроматоза по показаниям эритроидного ростка периферической крови и обмена железа являлась гетерогенной, а именно выявлены разнонаправленный уровень общего Нв (анемия, нормальные показатели, высокие значения), высокая обратная зависимость между уровнем общего гемоглобина и ретикулоцитами и достоверно более высокое содержание сывороточного железа, ферритина сыворотки и коэффициента насыщения трансферрина железом.

У детей и подростков с высоким уровнем общего гемоглобина и количества эритроцитов, без мутации С282У гена наследственного гемохроматоза, изучены метаболические особенности, включающие обмен железа (отсутствие высоких значений сывороточного железа, ферритина сыворотки и у каждого третьего – латентный дефицит железа), а также установлена ассоциативная связь с гиперурикемией.

Практическая значимость исследования

Обоснована необходимость включения в группу риска по наследственному гемохроматозу детей и подростков с наличием сочетания отягощенной наследственности по ассоциированным с гемохроматозом заболеваниям (гепатиты, цирроз и рак печени, артропатии, кардиомиопатии, сахарный диабет) с определенными стигмами дисэмбриогенеза (особенно

дисморфизм глаз, ушных раковин и гиперэластоз), с последующим исследованием уровня ферритина сыворотки и выявления мутации С282У гена наследственного гемохроматоза.

Учитывая полученные особенности состояния депо железа (достоверно более высокий ферритин сыворотки) у детей – гетерозиготных носителей мутации С282У гена наследственного гемохроматоза, при условии наличия в анамнезе традиционных факторов риска развития железодефицитной анемии, с целью решения вопроса о целесообразности проведения ферропрофилактики необходимо исследовать у них уровень ферритина сыворотки.

С целью диагностики дефицита железа в клинической практике изолированное определение уровня трансферрина сыворотки не целесообразно, вследствие отсутствия его корреляционной связи с уровнем общего гемоглобина и ферритина сыворотки.

На основе полученных результатов исследования детей и подростков с высокими параметрами общего гемоглобина, количества эритроцитов и мочевого кислоты необходимо включать в группу риска по раннему формированию ассоциированных с гиперурикемией заболеваний (артериальная гипертензия, уратная нефропатия, сердечно-сосудистые осложнения).

Внедрение в практику

Данные о частоте гетерозиготного носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза среди детей Кемеровской области, и выявленные дополнительные факторы по формированию группы риска по наследственному гемохроматозу у детей включены в тематические планы лекций, семинаров и практических занятий для студентов 5-6 курсов, интернов, клинических ординаторов ГОУ ВПО КемГМА и сертификационного цикла усовершенствования врачей.

Практические рекомендации по включению детей и подростков с высокими параметрами общего гемоглобина и количества эритроцитов в сочетании с гиперурикемией в группу риска развития ассоциированных с гиперурикемией заболеваний используются в практике врачей Кемеровской областной клинической больницы.

Положения, выносимые на защиту

1. Для детей – гетерозиготных носителей мутации С282У гена наследственного гемохроматоза характерны разнонаправленный уровень общего гемоглобина (анемия, нормальные значения и высокие показатели), высокая обратная зависимость между уровнем общего гемоглобина и ретикулоцитами, и достоверно более высокое содержание сывороточного железа, ферритина сыворотки и коэффициента насыщения трансферрина железом по сравнению с детьми с отсутствием данной мутацией.

2. У детей и подростков с высоким уровнем общего гемоглобина и количества эритроцитов без мутации С282У гена наследственного гемохроматоза отсутствуют высокие значения сывороточного железа,

ферритина сыворотки и у каждого третьего выявлен латентный дефицит железа, а также установлена ассоциативная связь с гиперурикемией.

Апробация материалов диссертации

Материалы диссертации доложены на научно-практической конференции посвященной 70-летию юбилею МУЗ ДКБ №1 г. Кемерово (Кемерово 2007), на Межрегиональной научно-практической конференции «Экспо-Сибирь» - Актуальные вопросы подростковой медицины (Кемерово 2006), на научно-практической конференции молодых ученых «Проблемы медицины и биологии» (Кемерово 2006), на сертификационном цикле (Кемерово 2008), на заседании кафедры госпитальной педиатрии Кем ГМА (Кемерово, 2008), на межкафедральном совете Кем ГМА (Кемерово, 2008).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ (из них 3 статьи – в рецензируемых журналах из списка ВАК), в которых отражены основные положения исследования.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 123 страницах компьютерного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. В список литературы включены 62 отечественных и 95 иностранных источников. Работа содержит 20 таблиц и 10 рисунков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения поставленной цели и задач на первом этапе исследования методом случайной выборки обследованы 355 детей и подростков Кемеровской области в возрасте от 4 месяцев до 16 лет на носительство мутации С282У гена HFE. Наряду с этим у каждого ребёнка оценивался развёрнутый анализ периферической крови. Основным акцент был сделан на показатели эритроцитарного роста периферической крови, который отражает обмен железа в организме, и наиболее доступен при первичном обследовании детей.

Распределение детей по полу среди всех обследуемых достоверных различий не имело (мальчиков – 51,2%, девочек – 48,8%, $p > 0,05$).

На следующем этапе из 355 детей комплексно обследованы 208 детей, включая всех детей носителей мутации С282У гена HFE. Возраст обследуемых составил от 4 месяцев до 16 лет, из них 106 мальчиков (51%) и 102 девочек (49%). В процессе исследования эти дети были разделены на три группы: первая (основная) - носители мутантного гена HFE ($n = 21$), вторая (группа сравнения) - дети без мутации с разным уровнем общего Hb ($n = 155$) и третья (контрольная) – здоровые дети без мутации С282У гена HFE ($n = 32$).

Критерии включения детей в группы и подгруппы представлены в таблице 1.

Критерии включения детей в группы и подгруппы

Группы	Критерии включения
1 группа - основная (n=21) Гетерозиготные носители мутации С282У гена наследственного гемохроматоза.	<ul style="list-style-type: none"> Наличие гетерозиготного носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза. Возраст 1-16 лет. Отсутствие острых и активных хронических воспалительных процессов, заболеваний печени, сопровождающихся нарушением белково-синтетической функции.
2 группа (группа сравнения, n=155) Отсутствие мутации С282У гена наследственного гемохроматоза.	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза. Возраст 4 мес. – 16 лет. Отсутствие острых и активных хронических воспалительных процессов, заболеваний печени, сопровождающихся нарушением белково-синтетической функции.
<p>а) 1 подгруппа (n=24) - дети и подростки с высоким уровнем общего Нб и количества эритроцитов.</p> <p>б) 2 подгруппа (n=25) – дети и подростки с нормальным уровнем общего Нб и количества эритроцитов.</p>	<p>а) - Нб > 145 г/л и эритроциты > $4,5 \cdot 10^{12}/л$ – дети 5- 12 лет и девочки-подростки; - Нб > 148 г/л и эритроциты > $5,0 \cdot 10^{12}/л$ - мальчики-подростки.</p> <p>б) - Нб – 110-135 г/л и эритроциты – $3,7-4,5 \cdot 10^{12}/л$ – дети до 5 лет; - Нб – 120-145 г/л и эритроциты – $4,0-4,5 \cdot 10^{12}/л$ – дети 5-12 лет и девочки-подростки; - Нб – 120-147 г/л и эритроциты – $4,4-4,9 \cdot 10^{12}/л$ – мальчики подростки.</p>
3 группа - контрольная (n=32)	<ul style="list-style-type: none"> Практически здоровые дети. Возраст 6 мес. – 15 лет Отсутствие носительства мутации С282У гена наследственного гемохроматоза.

Обследование проводилось на базе детского гематологического отделения Кемеровской областной клинической больницы и в амбулаторно-поликлинических условиях за период 2003 – 2007 гг. На каждого ребёнка заполнялась специально разработанная индивидуальная карта, где регистрировались данные анамнеза жизни и заболевания, клиническая симптоматика, инструментальные и лабораторные методы исследования.

Физическое развитие мальчиков и девочек оценивали по центильным таблицам оценки физического развития Dr. Michel Sempe et al. (1997), под редакцией проф. Н.П. Шабалова (2003).

Измерение АД проводилось методом Короткова, уровень которого оценивался по перцентильным таблицам с учетом возраста, пола и роста, согласно рекомендациям ВОЗ (1999) по критериям артериальной гипертонии у

детей и подростков рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов и ассоциации кардиологов России (2003).

Характеристика параклинических исследований

В комплексе обследования детей использовались лабораторные и инструментальные методы исследования, выполненные на базе клинической, биохимической, радиоизотопной лабораторий Кемеровской областной клинической больницы и лаборатории молекулярной иммунохимии и канцерогенеза Института экологии человека СО РАН, г. Кемерово.

Основные методы исследования включали: развёрнутый анализ периферической крови, изучение параметров метаболизма железа и пуринового обмена, ПЦР-диагностика мутации С282У гена HFE. УЗИ органов брюшной полости выполнялось аппаратом “Aloka SSD-630” фирмы “Aloka Co., Ltd”.

Клинический анализ крови с определением числа эритроцитов, содержания общего Hb, среднего содержания Hb в 1 эритроците (СГЭ) и числа ретикулоцитов проводился на гематологическом анализаторе “Coulter” (Германия). Цветовой показатель (ЦП) рассчитывался по формуле $ЦП = СГЭ * 0,03$. Визуально исследовалась морфология эритроцитов (гипохромия, анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз).

Согласно рекомендациям ВОЗ (2005), уровень Hb ниже 110 г/л у детей до 5 лет и ниже 120 г/л у детей старше 5 лет расценивался как анемия. За нормальные значения уровня Hb принимались следующие цифры в зависимости от возраста: от 3 месяцев до 5-6 лет – 111-133 г/л, дети 5-12 лет и девочки-подростки – 121-142 г/л, мальчики-подростки – 133-148 г/л [согласно таблицам А.Ф. Тура, Н.П. Шабалова (1970) и Г.А. Самсыгиной, Т.В. Казюковой (2006)]. Уровень Hb выше приведённых значений расценивался как высокий.

Обмен железа изучался по определению СЖ, ОЖСС, КНТ, ФС и ТфС. СЖ и ОЖСС определялись колориметрическим методом с помощью стандартных наборов “ЭКОлаб-СЖ” и “ЭКОлаб-ОЖСС” (Россия). Уровень ФС определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов “ИФА-ферритин” на аппарате “Униплан” (Россия), ТфС - иммунохимическим методом на аппарате “Aray-360-System” (Франция). КНТ рассчитывался по формуле: $КНТ = СЖ / ОЖСС * 100\%$. За диапазон нормативов были приняты показатели : СЖ – 18-25 мкмоль/л, ОЖСС – 45-54 мкмоль/л, КНТ – 30-50%, ФС – 20-300 нг/мл и ТфС – 130-275 мг/дл (Румянцев А.Г., 2004).

Состояние пуринового обмена определяли по уровню мочевой кислоты в сыворотке крови спектрофотометрическим методом. За диапазон нормативов были приняты разработанные Ю.И. Ровда (2002) показатели мочевой кислоты у детей и подростков Кузбасса.

Диагностику мутации С282У гена HFE проводили на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Исследуемые явления, методы исследования и критерии диагностики данного явления представлены в таблице 2.

Дизайн исследования

Изучаемые явления	Методы исследования	Критерии диагностики
Семейный анамнез.	Амбулаторная карта, сбор анамнеза, выписка из род.дома.	Отягощенная наследственность по НГХ и ассоциируемым с ним заболеваниям (сахарный диабет 1 типа, цирроз печени, рак печени, кардиомиопатии, артропатии), по АГ и ассоциируемым с ней заболеваниям (мозговой инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов).
Носительство мутации С282У гена HFE.	ПЦР-диагностика.	Гетерозиготное носительство мутации С282У гена HFE.
Анемический синдром, синдром тканевого дефицита железа.	1. Клинический осмотр 2. Общий анализ периферической крови. 3. СЖ, ОЖСС, КНТ, ФС, ТФС.	1. Анемический синдром: бледность кожных покровов и слизистых, тахикардия, гипотония, приглушение тонов сердца и систолический шум, астения. Синдром сидеропении: дистрофические изменения кожи и ее придатков, извращение вкуса и обоняния, миалгии, мышечная гипотония, снижение концентрации внимания, ухудшение памяти. 2. Hb<110 г/л у детей до 5 лет, Hb<120 г/л у детей старше 5 лет. 3. СЖ<18 мкмоль/л, ОЖСС>54 мкмоль/л, КНТ<30%, ФС<20 нг/мл, ТФС>275 мг/дл.
Гепатолиенальный синдром.	Клинический осмотр, УЗИ печени и селезенки.	Увеличение размеров печени и селезенки. По УЗИ – увеличение размеров печени и селезенки, структурные изменения (неоднородная структура, повышена эхогенность).
Офисное АД.	Измерение АД в кабинете у врача 3-хкратно.	Норма < 95 перцентилья для данного возраста пола и роста.
Физическое развитие.	Антропометрия.	Центильные таблицы длины и массы тела для данного возраста. - 10-25 центиль – физическое развитие ниже среднего; - 25-75 центиль – среднее; - 75-90 центиль – выше среднего; - 90-97 центиль – высокое.
Гиперурикемия.	Мочевая кислота сыворотки крови.	0-7 лет > 300 мкмоль/л у мальчиков и >270 мкмоль/л у девочек; 8-11 лет > 305 мкмоль/л у мальчиков и девочек; 12-16 лет > 330 мкмоль/л у мальчиков и >320 мкмоль/л у девочек.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с применением программного пакета прикладных программ Microsoft Excel-2003, STATISTICA 6,0. Для количественных показателей рассчитывалась средняя арифметическая величина (M) и стандартная ошибка среднего (m),

использовались методы вариационной статистики и корреляционного анализа с оценкой критерия (t) Стьюдента, критерия – χ^2 (хи-квадрат), коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Для поиска закономерностей группирования объектов исследования в отдельные локальные подмножества использовался кластерный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Обязательным условием включения детей в первую (гетерозиготные носители мутации С282У гена HFE, n = 21) и вторую (дети с отсутствием мутантного гена HFE, n = 155) группы являлось исключение всех возможных причин, влияющих на результаты показателей обмена железа: острые и активные хронические воспалительные процессы, заболевания печени, сопровождающиеся нарушением белково-синтетической функции. Критериями отсутствия данных патологических состояний являлись: нормальная термометрия, отсутствие клинических изменений во внутренних органах, гуморальной активности (ускоренной СОЭ, нейтрофильного лейкоцитоза) и диспротеинемии.

В первой группе дети были в возрасте от 1 года 2 месяцев до 16 лет (средний возраст составлял – $8,4 \pm 1,0$ года), из них 12 мальчиков (57,2%) и 9 девочек (42,8%). Во 2 группе дети были в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, средний возраст составил – $9,3 \pm 0,4$ года, из них 78 мальчиков (50,3%) и 77 девочек (49,7%). В группу контроля вошли дети в возрасте от 8 месяцев до 16 лет (средний возраст составил $8,8 \pm 0,6$ лет), из них 17 мальчиков (53,1%) и 15 девочек (46,9%).

В первой и второй группе лиц мужского пола оказалось несколько выше, но достоверного различия по данному признаку в двух группах не выявлено ($p > 0,05$). По возрастному составу дети в обеих группах также были сопоставимы (более половины детей приходилось на возраст старше 4-х лет).

Социальный анамнез двух групп, в целом, не имел достоверных различий. Но необходимо отметить, что в семьях всех групп социально-экономический уровень оказался низким: материально-бытовые условия (по уровню минимального прожиточного обеспечения на 1 чел. соответственно социальным нормам в России) оказались неудовлетворительными почти у каждой 5-ой семьи, высшее образование оба родителя имели лишь 9,5-17% детей, значителен процент профессиональных вредностей среди матерей (соответственно по группам: 28,6% и 23,2%). Это не могло не отразиться на культуре и качестве питания этих семей, а следовательно, и на состоянии здоровья детей.

Анализируя генеалогический анамнез детей изучаемых групп родственников с документированным НГХ не обнаружено. Но, учитывая полиморфность клинической симптоматики гемохроматоза, обращали внимание на ассоциированные с ним нозологии – гепатиты, цирроз и рак печени, артропатию, кардиомиопатию, сахарный диабет, гипогонадизм. Анализ

отягощенной наследственности по ассоциированным с НГХ заболеваниям в двух исследуемых группах представлен в таблице 3.

Таблица 3

Частота наследственной отягощенности по ассоциированным с НГХ заболеваниям в изучаемых группах

Нозологические формы	1 (n=21)		2 (n=155)		3 (n=32)	
	n	%	n	%	n	%
Гепатиты	1	4,7	3	1,9	1	3,1
Цирроз печени	2	9,5	2	1,3	0	0
Рак печени	0	0	1	0,6	0	0
Артропатия	2	9,5	5	3,2	2	6,3
Кардиомиопатия	1	4,7	2	1,3	0	0
Сахарный диабет	4	19,0	9	5,8	1	3,1
Гипогонадизм	0	0	0	0	0	0
Всего	10	47,4	22	14,1	4	12,5

Необходимо отметить, что в первой группе относительно чаще регистрировались заболевания, ассоциированные с НГХ (47,4%, что в 3,4 и 3,8 раза выше, чем в группах сравнения и контроля соответственно).

Следующим этапом оценивались факторы, влияющие на обмен железа в антенатальном периоде: возраст матери, номер беременности, социально-бытовые аспекты (вредные привычки, профессиональные вредности, полноценное питание), течение беременности (токсикоз, гестоз, заболевания, угроза прерывания, хроническая фетоплацентарная недостаточность плода), рождение раньше срока и специфическая профилактика (препараты железа). Необходимо отметить, что, практически, каждый четвертый ребенок изучаемых групп (28,6% в первой группе и 23,3% - во второй) родился от матерей в возрасте старше 30 лет, и средний возраст их составил $35,6 \pm 0,71$ лет и $34,3 \pm 0,68$ года соответственно по группам ($p > 0,05$). Основная часть детей в двух группах родилась от повторной беременности (от 2-4-ой): первая группа – 57,2% и вторая – 52,9% ($p > 0,05$). При этом, обращало на себя внимание то, что промежуток между беременностями не превышал 2-х лет у каждого третьего ребенка, родившегося от повторной беременности. От 5-9-ой беременности родилось 4,8% детей в первой группе и 5,8% – во второй.

Из вредных привычек отмечено курение во время беременности у 9,5% матерей в первой группе и у 8,7% - во второй группе.

Оценивая качество питания в антенатальном периоде было выявлено, что более чем у половины детей в изучаемых группах (61,9% в первой группе и 55,5% - во второй) данный период протекал на фоне неполноценного питания (в рационе матери мясные продукты, свежие овощи и фрукты, а также молочные продукты присутствовали не ежедневно).

Особенности течения антенатального периода у детей исследуемых групп представлены на рис. 1

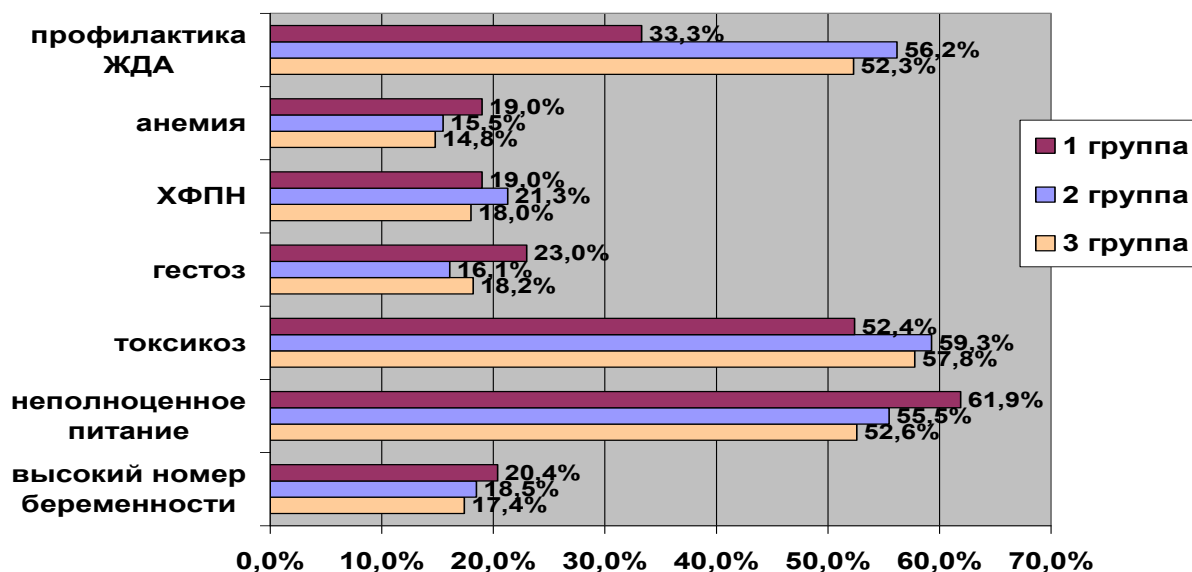


Рис. 1. Характеристика течения антенатального периода детей изучаемых групп.

Токсикоз I половины беременности (тошнота, рвота, иногда потеря массы тела) и заболевания во время беременности (ОРВИ, пиелонефрит, ангина, бронхиальная астма, гипертоническая болезнь, ожирение, аднексит) диагностированы более чем в половине случаев: 52,4% и 66,6% в первой группе и 59,3% и 56,8% во второй группе соответственно. Практически у каждого пятого ребёнка в первой (19,0%) и во второй группе (21,3%) антенатальный период протекал на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности. Гестоз II половины беременности (повышение АД, отёки на ногах) регистрировался несколько чаще у женщин в первой группе (23,8%), чем во второй (16,1%), но без статистической значимости ($p > 0,05$). Угрозу прерывания беременности почти с равной частотой имели матери первой и второй группы (14,3% и 11,0%; $p > 0,05$).

Антенатальная профилактика железодефицитной анемии в первой группе проводилась у каждой третьей женщины (33,3%). Во второй и третьей группах этот показатель оказался выше (56,2% и 52,3% соответственно $p < 0,05$).

Все дети первой группы родились в срок, а во второй группе раньше срока (недоношенность I степени) родилось трое детей (1,9%), но между основной группой и группой сравнения достоверного отличия по данному признаку не выявлено ($p > 0,05$).

Раннее искусственное вскармливание выявлено, практически, у каждого третьего ребенка в первой и второй группах. Необходимо отметить, что из этих детей почти каждый второй получали адаптированные смеси, а остальные цельное коровье молоко.

Позднее введение прикормов отмечено у 23,8% детей первой группы и у 14,8% детей второй группы. Неполноценное питание (мясные продукты и

свежие фрукты 1-2 раза в неделю) с одинаковой частотой встречалось в каждой группе (в первой – 28,6%, во второй – 27,1%, $p>0,05$). В рационе питания этих детей в основном присутствовали макаронные, хлебобулочные изделия, картофель и полуфабрикаты.

Удельный вес высокого инфекционного индекса (вирусные и бактериальные инфекции более 4-5 раз в год, хронические очаги инфекции, глистно-паразитарная инвазия) в первой и второй группах оказался, практически, равным: первая группа – 33,3% (7 чел.), вторая – 29,7% (46 чел.).

Постнатальная профилактика ЖДА на первом году жизни проводилась только у 19,0% первой группы и у 17,5% второй группы, и достоверного различия по данному признаку не выявлено ($p>0,05$).

Подводя итог анамнезу жизни детей исследуемых групп следует отметить, что группы отличались по структуре отягощённой наследственности (по заболеваниям, ассоциированным с НГХ), и в среднем каждый третий ребёнок, как первой, так и второй группы, входил в группу риска по развитию железодефицитного состояния.

Как уже говорилось выше, из 355 обследуемых детей у 21 ребёнка выявлена мутация C282Y гена HFE, что составило 5,9%. Все дети оказались гетерозиготными носителями данной мутации.

На первом этапе исследования для оценки популяционных характеристик распределения мутации C282Y среди детей Кемеровской области, проведено исследование закона Харди-Вайнберга. Математическое выражение данного правила позволяет количественно оценивать не столько неизменность (стабильность) генетического материала, сколько, напротив, те изменения, которые происходят в популяциях и определить их направление (Жимулев И.Ф., 2003). Для оценки равновесия популяции провели сравнение расчётных (ожидаемых) частот генотипов исследуемых генов, и наблюдаемых, с учетом правила Харди-Вайнберга. В таблице 4 приведены полученные нами данные о распределении наблюдаемых и ожидаемых частот встречаемости мутации C282Y гена HFE.

Таблица 4

Соответствие распределения частот встречаемости мутации C282Y гена HFE в популяции закону Харди-Вайнберга (в долях).

Генотип	Наблюдаемые частоты	Ожидаемые частоты	Chi-квадрат	Уровень статистической значимости
Wild/Wild	0,9408	0,9417	0,9910	$p>0,05$
Wild/C282Y	0,0592	0,0574	0,8179	$p>0,05$
C282Y/C282Y	0,0000	0,0009	0,3291	$p>0,05$

Примечание: * - Wild – аллель “дикого типа”

Из таблицы видно, что по мутации C282Y в исследуемой группе детей достоверно значимых отклонений от ожидаемых частот в соответствии с правилом Харди-Вайнберга не выявлено ($p>0,05$). Полученные данные

послужили основанием для сравнения результатов по нормальной мутации (wild) и мутации С282У гена HFE с другими популяциями европеоидного, монголоидного и африканского происхождения.

Распространённость гетерозиготного носительства мутации С282У гена HFE максимальна в Ирландии (28,4%), что в 4,8 раза выше, чем в Кузбассе. В остальных странах северной и центральной Европы (Франция, Норвегия, Швеция, Дания, Англия, Исландия) носительство мутации wild/С282У гена HFE составило от 6,5 до 12,7% (в среднем – $9,6 \pm 1,1\%$). По мере продвижения к югу Европы (Германия, Италия, Греция, Испания) носительство данной мутации снижается, составляет в среднем $3,5 \pm 0,5\%$, и достоверно отличается от северной Европы ($p < 0,01$). Что касается белого населения северной Америки, Австралии и Новой Зеландии, то распространённость мутантного гена у них достоверно не отличается от жителей северной Европы, и составляет в среднем $10,2 \pm 1,3\%$ ($p > 0,05$). Это обусловлено заселением этих материков выходцами из Великобритании, Ирландии, Франции, Дании и других стран северной Европы. У коренных жителей Африки, Азии и Австралии мутация С282У гена HFE практически не встречается (0,0-0,9%).

В нашем регионе частота мутации С282У гена HFE не имеет достоверного различия ($p > 0,05$) с такими странами как Швеция (7,7%), Исландия (6,5%), Англия (7,6%), Испания (4,5%) и США (штат Коннектикут, 8,0%). Среди популяций России мы располагаем данными С. П. Щербининой и соавт. (г. Москва, 2005) и С. В. Михайловой и соавт. (г. Новосибирск, 2001). Частота встречаемости гетерозиготного носительства мутантного гена HFE в г. Москва в 1,9 раза выше и достоверно отличается от исследуемой группы Кузбасса (11,2% против 5,9%, $p < 0,05$). В г. Новосибирск этот показатель оказался в 1,7 раза ниже (3,5% против 5,9%, $p < 0,05$).

При проведении кластерного анализа по частоте мутации С282У гена HFE в разных популяциях, включая наши исследования, мы обнаружили, что Кемеровская область находится в одном кластере с Исландией.

Так в обеих популяциях были сопоставимы частоты гетерозиготного носительства мутантного гена (Кузбасс 5,9%, Исландия 6,5%, $p > 0,05$). Кроме того, в следующий подкласс (со сходными наблюдениями) вошли такие страны как Швеция, Англия и США штат Коннектикут.

Таким образом, встречаемость гетерозиготного носительства мутантного гена гемохроматоза в Кемеровской области составила 5,9%, что соответствует частоте жителей, носителей мутации С282У гена HFE в Исландии, Швеции, Англии, США штат Коннектикут, и достоверно отличается от соседней Новосибирской области.

Следующим этапом нашего исследования было выявление клинических симптомов у гетерозиготных носителей мутантного гена HFE. Необходимо отметить, что у детей – гетерозиготных носителей мутации С282У гена HFE, типичные клинические признаки НГХ (меланодермия, гепатомегалия, сахарный диабет, миокардиопатия, артропатии, гипогонадизм) отсутствовали. Большинство детей первой группы (66,7%) имели среднее, гармоничное физическое развитие, и статистического различия по этому признаку со второй

группой не выявлено (60,8%, $p>0,05$). Достоверно чаще (в 2,25 раза) у детей носителей мутантного гена HFE определялись стигмы дисэмбриогенеза по сравнению с детьми второй группы ($p<0,01$), особенно сочетание стигм глаз, ушных раковин и гиперэластоза (71,4%). Анемический синдром в сочетании с признаками тканевого дефицита железа выявлен у 19,0% детей первой группы в период интенсивного роста, а во второй группе данный синдром был документирован у 23,8% детей ($p>0,05$).

Следующий синдром – вегето-сосудистая дистония выявлен у 23,8% детей пубертатного возраста (средний возраст составил 12,2 года). В клинике доминировали лабильность артериального давления (АД), дыхательная аритмия, гипергидроз ладоней, стоп и подмышечных впадин, мраморность кожных покровов.

У двух мальчиков первой группы (15 и 16 лет), документирована первичная артериальная гипертензия, которая носила прогрессирующий характер с поражением органов мишеней (ангиопатия сосудов сетчатки). Симптоматический генез повышения АД у подростков в условиях стационара был исключён.

У 14,3% детей, носителей мутантного гена HFE, выявлены клинические признаки дизагрегационной тромбоцитопатии: носовые кровотечения, повышенная синячковость, обильные менструации у девочек.

Такие клинические симптомы как кардиалгии и функциональный систолический шум в области сердца обнаружены у 14,3% детей. Но признаки кардита и миокардиодистрофии отсутствовали – границы сердца соответствовали возрастной норме, при аускультации сердца тоны ясные, громкие и нарушения ритма не зарегистрированы.

Дети с отсутствием мутации С282У гена HFE по клинической симптоматике практически не отличались от детей первой группы ($p>0,05$).

Гепатолиенальный синдром у всех исследуемых детей отсутствовал. При проведении УЗИ печени, селезёнки, поджелудочной железы структурные нарушения в органах среди детей обеих групп не выявлены.

Результаты исследования показателей средних величин эритроидного роста периферической крови у детей исследуемых групп представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характеристика красного роста периферической крови в изучаемых группах

Группы	Эритроциты ($\cdot 10^{12}/л$)	Hb (г/л)	Ht (%)	СГЭ (пг)	ЦП	Ретикуло- циты (%o)	СОЭ (мм/ч)
1 (n=21) M \pm m	4,52 \pm 0,09	131,4 \pm 4,2	39,4 \pm 0,8	28,9 \pm 0,56	0,86 \pm 0,02	11,9 \pm 0,7	8,7 \pm 0,9
2 (n=155) M \pm m	4,45 \pm 0,05	127,5 \pm 1,9	40,6 \pm 0,5	28,4 \pm 0,21	0,85 \pm 0,01	8,7 \pm 0,3	8,4 \pm 0,4
3 (n=32) M \pm m	4,59 \pm 0,05	133,1 \pm 1,4	40,9 \pm 0,6	28,9 \pm 0,26	0,87 \pm 0,01	7,25 \pm 0,4	7,9 \pm 0,6

Средние значения эритроцитов, Hb, Ht, СГЭ, ЦП, и СОЭ у детей 1 и 2 группы были в пределах физиологической нормы, и не имели межгрупповых достоверных различий ($p > 0,05$). Тем не менее, внутри группы детей – носителей мутации С282У гена HFE показатели эритроидного роста были гетерогенными. Так у 19,0% детей содержание Hb было снижено до 88-113 г/л, при этом отмечалось снижение количества эритроцитов до $3,8-4,1 \cdot 10^{12}/л$, СГЭ максимально до 23,1 пг, ЦП - 0,7-0,8, Ht - 32-35%, и повышение ретикулоцитов до 15-20%, что характерно для железодефицитной анемии. А у 14,3% детей выявлены высокие показатели Hb (148-178 г/л), эритроцитов ($5,2-5,5 \cdot 10^{12}/л$). В данном случае Ht и СГЭ имели тенденцию к увеличению максимально до 48% и 32,3 пг соответственно, ретикулоциты были в пределах нормы (8-11%), СОЭ снижалась до 2-4 мм/ч.

Средние значения ретикулоцитов в исследуемых группах также были в физиологических пределах, но в 1 группе этот показатель оказался достоверно выше ($11,9 \pm 0,7\%$ против $8,7 \pm 0,3\%$ второй группы, $p < 0,001$).

У детей основной группы выявлена высокая прямая связь между уровнем Hb и эритроцитами, Ht, СГЭ, ЦП, и высокая обратная связь между уровнем Hb и ретикулоцитами, СОЭ. Такая же корреляционная связь прослеживалась в группе сравнения. Обращало внимание то, что в 1 группе между уровнем Hb и количеством ретикулоцитов отмечалась высокая обратная степень зависимости, в то время как во 2 группе данная связь оказалась средней силы, что может свидетельствовать о меньшей регенераторной способности костного мозга у детей носителей мутации С282У гена HFE.

Следующим этапом нашего исследования явилась оценка состояния показателей обмена железа у детей носителей мутантного гена HFE и сравнительный анализ с детьми группы сравнения.

Средние значения показателей метаболизма железа у детей исследуемых групп представлены в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика обмена железа у детей исследуемых групп

Группы	СЖ (мкмоль/л)	ОЖСС (мкмоль/л)	КНТ (%)	ФС (нг/мл)	ТФС (мг/дл)
1 (n=21) M±m	20,8±1,9*	63,1±1,6	34,6±3,7*	41,4±3,9**	201,6±18,7
2 (n=155) M±m	16,4±0,7	65,8±1,1	26,2±1,3	15,1±1,3	192,3±6,6
3 (n=32) M±m	20,2±1,4	51,2±1,3	37,4±1,8	34,4±1,4	184,8±17,6

Примечание: достоверность различий показателей со второй группой

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

У детей - гетерозиготных носителей мутации С282У гена HFE средние значения показателей обмена железа были в пределах физиологической нормы, и достоверно выше, по сравнению с детьми второй группы, по таким показателям как СЖ, КНТ и ФС. Что подтверждает наличие отличительных черт обмена железа даже при гетерозиготном носительстве мутации С282У гена HFE. Необходимо отметить, что у каждого второго ребёнка второй группы (50,3%) документирован латентный дефицит железа, когда ФС регистрировался ниже 20 нг/мл, и отсутствовала анемия.

Среди детей первой группы выявлена прямая, сильная связь концентрации общего Hb с СЖ ($r=0,86$, $p<0,001$), КНТ ($r=0,85$, $p<0,001$) и ФС ($r=0,84$, $p<0,001$), и обратная связь средней силы с ОЖСС ($r=-0,71$, $p<0,001$). В группе детей с отсутствием мутантного гена HFE также прослеживается прямая корреляционная связь концентрации общего Hb с СЖ ($r=0,74$, $p<0,01$), КНТ ($r=0,68$, $p<0,01$) и ФС ($r=0,43$, $p<0,001$), но умеренной силы. Умеренная корреляция в данном случае обусловлена тем, что во второй группе часто встречается сидеропения при нормальных и высоких значениях общего Hb и эритроцитов. В обеих исследуемых группах отсутствовала корреляционная связь между концентрацией общего Hb и ТфС.

Корреляционный анализ между ФС и показателями анализа крови представлены в таблице 7.

Таблица 7

Корреляционный анализ между ФС и показателями красного ростка периферической крови

Показатели красного ростка периферической крови		эритроциты	Hb	Ht	СГЭ	ЦП	Ретикулоциты	СОЭ
1 группа	r	0,64	0,84	0,75	0,73	0,74	-0,54	-0,80
	p	0,002	0,000	0,000	0,000	0,000	0,012	0,000
2 группа	r	0,36	0,41	0,39	0,29	0,27	-0,21	-0,42
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,045	0,000

r – коэффициент корреляции, p – достигнутый уровень

Высокая степень зависимости отмечена между ФС и всеми показателями красного ростка периферической крови у детей носителей мутации С282У гена HFE. Чем выше уровень ФС, тем больше количество эритроцитов, общего Hb, увеличиваются Ht, ЦП и СГЭ, и уменьшается количество ретикулоцитов и СОЭ. У детей второй группы также прослеживается корреляция между ФС и показателями анализа крови, но менее выраженная.

Таким образом, статистически значимых различий в средних значениях показателей красного ростка периферической крови между группами не выявлено, но у носителей мутации С282У гена HFE ФС оказался в 2,3 раза выше по сравнению с детьми, не имеющими данную мутацию. В связи с этим, можно предположить, что носительство мутации С282У гена HFE, даже гетерозиготное, влияет на степень депонирования железа в организме, которое

в свою очередь отражает качество всасывания микроэлемента. В обеих группах выявлена достоверная корреляция между уровнем общего Hb и показателями метаболизма железа, а также между ФС и показателями эритроидного ростка периферической крови, но во второй группе данные связи оказались менее выражены.

Традиционно в клинической педиатрии повышенное внимание уделяется низкому уровню общего Hb (анемии), а высоким показателям не придают должного значения, и считают это критерием благополучия или здоровья. Уровень общего Hb отражает в организме качество обмена железа, с избыточным накоплением которого ассоциирован гемохроматоз. В связи с этим, практический интерес в нашем исследовании представила группа детей и подростков с высоким содержанием общего Hb и эритроцитов. Из всех обследуемых детей (n=176) общий Hb выше физиологической нормы имели 15,3% (27 чел.).

Среди носителей мутации C282Y гена HFE уровень общего Hb и количество эритроцитов выше нормы выявлены у 14,3% (3 чел.) и составили: Hb – 148-178 г/л, эритроциты – $5,2-5,5 \cdot 10^{12}/л$. Во второй группе высокий уровень Hb обнаружен у 15,5% (24 ребёнка), и его колебания составили от 150 г/л до 167 г/л, а среднее значение соответствовало – $156,4 \pm 1,15$ г/л. У всех детей с высокими показателями общего Hb отмечались и высокие значения количества эритроцитов – от $4,9 \cdot 10^{12}/л$ до $5,9 \cdot 10^{12}/л$ (среднее значение – $5,4 \pm 0,04 \cdot 10^{12}/л$).

Следующим этапом мы изучали особенности клинической симптоматики и метаболизма железа у пациентов с высоким уровнем общего Hb среди детей группы сравнения, так как у носителей мутантного гена HFE это не представилось возможным из-за наличия всего 3-х детей с высокими параметрами общего Hb. В первую подгруппу вошли дети с высоким уровнем общего Hb (n = 24), с целью контроля, во вторую группу включены дети с нормальными значениями общего Hb (n = 25).

В возрастном аспекте дети с высоким уровнем общего Hb были от 7 до 16 лет, и средний возраст составил $13,8 \pm 0,5$ лет, во вторую подгруппу дети вошли в возрасте от 8 до 16 лет ($12,5 \pm 0,5$ лет, $p > 0,05$). Дети с высокими значениями общего Hb оказались преимущественно мальчиками - 95,8% (23 чел.). Соответственно во вторую подгруппу вошли также в основном мальчики – 96,0% (24 чел.), $p > 0,05$. Таким образом, в возрастном и половом аспекте обе подгруппы статистического различия не имели.

Анализируя генеалогический анамнез детей с высокими показателями общего Hb, необходимо отметить, что у 86,4% наследственность отягощена по эссенциальной артериальной гипертензии и ассоциированным с ней заболеваниям (мозговой инсульт, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов), что в 2,5 раза выше, чем в подгруппе с нормальными значениями общего Hb (35,1%, $p < 0,001$).

Изучение анамнеза детей исследуемых подгрупп показало, что наиболее благоприятно протекал антенатальный период в подгруппе детей с высокими показателями эритроцитов. Из амбулаторных карт, было выявлено, что у 20,0%

детей с нормальными значениями общего Нб в периоде раннего возраста была документирована железодефицитная анемия, которая коррегировалась препаратами железа. Среди детей с высоким уровнем Нб анемический синдром в раннем возрасте был выявлен только у 8,3%, что в 2,4 раза меньше чем во второй подгруппе ($p < 0,05$).

Среднее гармоничное физическое развитие среди детей с нормальным уровнем общего Нб имело максимальный удельный вес (64,9%), что в 1,6 раза выше, чем среди детей с высоким уровнем общего Нб (41,7%, $p < 0,05$). В свою очередь, среди детей 1 подгруппы достоверно преобладали дети с повышенными параметрами физического развития (выше среднего гармоничное, среднее дисгармоничное за счёт избытка массы тела) и в совокупности они составили – 54,1%, что в 1,9 раза выше, чем среди детей 2 подгруппы (28,7%, $p < 0,05$).

Следует отметить, что синдром артериальной гипертензии был выявлен практически у каждого третьего ребёнка (33,3%) с высокими значениями общего Нб. Известно, что среди взрослых с гипертонической болезнью часто встречаются высокие цифры общего Нб и эритроцитов, которые расцениваются как высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, включая тромбозы, вследствие повышенной вязкости крови (Lowe G.D., 1997). У детей второй подгруппы высокие цифры АД регистрировались достоверно реже – в 8,0% случаев ($p < 0,001$), что соответствует опубликованным статистическим данным встречаемости артериальной гипертензии в популяции среди подростков (3,8 – 18%) (Денисова Д.В., 1993, Автандилов А.Г., 1997, Бунина Е.Г., 2007). Артериальная гипертензия у детей исследуемых подгрупп была первичного генеза, и у всех дебютировала в подростковом возрасте. В первой подгруппе средние величины САД составили – $144,8 \pm 1,8$ мм.рт.ст., ДАД – $85,7 \pm 1,7$ мм.рт.ст., и во второй – САД - $144,2 \pm 1,6$ мм.рт.ст., ДАД – $86,2 \pm 1,4$ мм.рт.ст. ($p > 0,05$).

Среди детей с высокими параметрами общего Нб и АД синдром артериальной гипертензии практически у каждого третьего ребёнка (37,5%) носил прогрессирующий характер с высоким риском (риск 3) ранних сердечно-сосудистых заболеваний, и с поражением органов мишеней (ангиопатия сетчатки, гипертрофия миокарда левого желудочка). Симптоматический генез артериальной гипертензии (эндокринный, нефрогенный, рено-васкулярный и коарктация аорты) исключался согласно Российским рекомендациям по диагностике профилактике и лечению артериальной гипертензии (второй пересмотр, 2005).

Оценивая анализ периферической крови у детей первой подгруппы, отмечена высокая прямая корреляционная связь между уровнем общего Нб и количеством эритроцитов ($r = 0,77$, $p < 0,001$), и высокая обратная корреляция между уровнем общего Нб и СОЭ ($r = -0,78$, $p < 0,001$), т.е. чем выше значения эритроцитов и общего Нб, тем меньше СОЭ. Подобная зависимость, но уже средней силы, прослеживалась в группе детей с нормальными параметрами общего Нб. Среднее значение СОЭ у детей с высоким уровнем общего Нб составило $3,1 \pm 0,21$ мм/ч, и колебание показателя было в пределах 2 – 5 мм/ч, а

во второй группе данный показатель оказался в 2,5 раза выше ($7,9 \pm 0,37$ мм/ч, $p < 0,001$).

Далее мы оценили показатели метаболизма железа у детей с высокими и нормальными значениями общего Нв, и провели сравнительный анализ.

Средние значения показателей обмена железа в исследуемых подгруппах представлено в таблице 8.

Таблица 8

Средние параметры показателей метаболизма железа в исследуемых подгруппах

подгруппы	СЖ, мкмоль/л M _{±m}	ОЖСС, мкмоль/л M _{±m}	КНТ, % M _{±m}	ФС, нг/мл M _{±m}	ТфС, мг/дл M _{±m}
1 (n=24)	$25,9 \pm 0,52^*$	$53,9 \pm 1,31^*$	$48,5 \pm 1,29^*$	$28,3 \pm 2,23^*$	$158,2 \pm 9,20^{**}$
2 (n=25)	$17,7 \pm 0,78^*$	$64,0 \pm 1,09^*$	$28,5 \pm 1,40^*$	$12,8 \pm 1,28^*$	$194,3 \pm 8,46^{**}$

Примечание: *-достоверность различий между подгруппами, $p < 0,001$,

** - достоверность различий между подгруппами, $p < 0,05$

Средние значения СЖ ($25,9 \pm 0,52$ мкмоль/л), ОЖСС ($53,9 \pm 1,31$ мкмоль/л), КНТ ($48,5 \pm 1,29\%$), ФС ($28,3 \pm 2,23$ нг/мл) и ТфС ($158,2 \pm 9,20$ мг/дл) у детей с высокими показателями общего Нв оказались в пределах физиологической нормы, и достоверно выше этих же значений второй подгруппы ($p < 0,001$, $p < 0,05$). Уровень СЖ и КНТ выше нормальных значений был документирован у более половины детей с высокими уровнем общего Нв (58,3%), и данные показатели оказались в пределах 26,4 – 30,3 мкмоль/л и 50,5 – 60,3% соответственно. Тем не менее, несмотря на хорошо насыщенную плазму железом у подростков с высоким общим Нв, уровень ФС, который отражает депо микроэлемента в организме, у каждого третьего ребёнка (33,3%) оказался на уровне сидеропении (менее 20 нг/мл), и в целом не выходил за пределы 8,0 – 43,6 нг/мл. Что может свидетельствовать о высоких потребностях организма в железе в подростковом периоде.

Во второй подгруппе средние значения СЖ ($17,7 \pm 0,78$ мкмоль/л), КНТ ($28,5 \pm 1,40\%$) и ФС ($12,8 \pm 1,28$ нг/мл) оказались снижены, а ОЖСС ($64,0 \pm 1,09$ мкмоль/л) – повышена. Среди детей с нормальным уровнем общего Нв у 58,5% отмечались низкие показатели СЖ и КНТ (в пределах 4,6 – 16,5 мкмоль/л и 5,5 – 29,1% соответственно), и только у 18,0% эти показатели регистрировались выше нормальных значений, что в 3,2 раза меньше чем в подгруппе детей с высоким общим Нв (58,3%, $p < 0,001$). Наряду с этим уровень ФС оказался в пределах от 0,8 нг/мл до 58 нг/мл. Но, необходимо отметить, что у подавляющего большинства детей (79,8%) в подгруппе с нормальным уровнем общего Нв уровень ФС не превышал 20 нг/мл, что в 2,4 раза больше, чем среди детей первой подгруппы (79,8% против 33,3%, $p < 0,001$). Следовательно, несмотря на нормальные значения уровня общего Нв, у 79,8% детей второй подгруппы был документирован латентный дефицит железа.

Согласно литературным данным у взрослых существует связь между продуктами пуринового обмена и эритропозом, а также метаболизмом эритроцитов (Рукояткина Л.А., 2006, Acheson R.M., 1996).

Необходимо отметить, что в подгруппе с высоким уровнем общего Hb у более половины детей (54,2%) регистрировалась гиперурикемия, и колебания уровня мочевой кислоты составляли от 342,0 до 436,0 мкмоль/л. Среди детей с нормальными значениями общего Hb частота гиперурикемии оказалась достоверно ниже (9,8%), что в 5,5 раза меньше чем среди детей первой подгруппы ($p < 0,001$). Уровень мочевой кислоты у детей второй подгруппы находился в пределах 305 – 345 мкмоль/л. Кроме того, среднее значение уровня мочевой кислоты крови у детей с высокими параметрами общего Hb оказалось достоверно выше по сравнению с группой нормальных значений общего Hb ($339,0 \pm 9,2$ мкмоль/л против $257,0 \pm 4,4$ мкмоль/л, $p < 0,001$).

Наряду с этим, в первой подгруппе была выявлена прямая корреляционная связь средней силы уровня мочевой кислоты крови с общим Hb, количеством эритроцитов и Ht ($r=0,70$, $r=0,66$, $r=0,60$ соответственно, $p < 0,001$). В свою очередь, в подгруппе с нормальными значениями общего Hb взаимосвязи показателей общего Hb, количества эритроцитов и Ht с уровнем мочевой кислоты не обнаружено.

Подводя итог результатам проведенных исследований, можно сделать вывод, что дети с высокими показателями общего Hb оказались преимущественно мальчиками подросткового возраста и отличались от подгруппы с нормальными значениями общего Hb по следующим параметрам: по отягощённой наследственности по артериальной гипертензии и ассоциированным с ней заболеваниям (у 86,4% детей), по наиболее благоприятно протекавшему антенатальному периоду (включая сбалансированное питание матерей во время беременности), по параметрам физического развития (доминировали высокое физическое развитие и избыток массы тела), по частоте встречаемости синдрома артериальной гипертензии (у 33,3% детей), по сильной прямой корреляционной связи между уровнем общего Hb и количеством эритроцитов, сильной обратной связи между уровнем общего Hb и СОЭ, и обратной корреляции средней силы между Ht и СОЭ, по параметрам, отражающим метаболизм железа (оказались достоверно выше), по частоте встречаемости гиперурикемии (у 54,2% детей) и уровню мочевой кислоты (достоверно выше), а также по наличию прямой и средней силы корреляционной связи мочевой кислоты с количеством эритроцитов, общим Hb и Ht.

Таким образом, в результате исследования детей – гетерозиготных носителей мутации C282Y гена HFE нами были выявлены дополнительные факторы для формирования группы риска по НГХ: сочетание отягощенной наследственности по ассоциированным с НГХ заболеваниям с определенными стигмами дисэмбриогенеза (сочетание дисморфизма глаз, ушных раковин и гиперэластоза). Несмотря на отсутствие клинических симптомов НГХ и достоверных диагностических критериев перегрузки организма железом среди детей носителей мутации C282Y гена гемохроматоза, нами выявлено, что

гетерозиготное носительство C282Y гена HFE влияет на степень депонирования железа в организме, которое в свою очередь отражает качество всасывания микроэлемента.

ВЫВОДЫ

1. Частота гетерозиготного носительства мутации C282Y гена наследственного гемохроматоза среди детей Кемеровской области составляет 5,9%.

2. Для детей – гетерозиготных носителей мутации C282Y гена гемохроматоза характерны отягощенная наследственность по ассоциированным с гемохроматозом заболеваниям (гепатиты, цирроз и рак печени, артропатии, кардиомиопатии, сахарный диабет) и множество стигм дисэмбриогенеза (особенно дисморфизм глаз, ушных раковин и гиперэластоз).

3. У детей – гетерозиготных носителей мутации C282Y гена гемохроматоза выявлены разнонаправленные показатели общего гемоглобина (анемия, нормальные значения, высокие показатели) и высокая обратная зависимость между уровнем общего гемоглобина и ретикулоцитами.

4. У детей – гетерозиготных носителей мутации C282Y гена гемохроматоза выявлены особенности обмена железа в виде достоверно более высокого содержания сывороточного железа, ферритина сыворотки и коэффициента насыщения трансферрина железом, в сравнении с детьми с отсутствием данной мутации.

5. Дети с высоким уровнем общего гемоглобина и количества эритроцитов, без мутации C282Y гена гемохроматоза, оказались преимущественно мальчиками подросткового возраста, с высокими параметрами физического развития, среди которых у каждого третьего ребенка документирован латентный дефицит железа, а у каждого второго – гиперурикемия.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наличие у ребёнка отягощенной наследственности по ассоциированным с наследственным гемохроматозом заболеваниям (гепатиты, цирроз и рак печени, артропатии, кардиомиопатии, сахарный диабет); множества стигм дисэмбриогенеза (более 10), особенно сочетание дисморфизма глаз (эпикант, широкая переносица, голубые склеры), ушных раковин (асимметрично расположенные, оттопыренные уши, приросшая мочка уха) и гиперэластоза дают основание для включения его в группу риска по наследственному гемохроматозу, с последующим исследованием уровня ферритина сыворотки и выявления мутации C282Y гена HFE.

2. Детям, гетерозиготным носителям мутации C282Y гена HFE, имеющим в анамнезе традиционные факторы риска развития железодефицитной анемии, перед проведением ферропрофилактики необходимо в обязательном порядке проводить исследование уровня ферритина сыворотки.

3. Диагностики дефицита железа в клинической практике в виде изолированного определения уровня трансферрина сыворотки крови не целесообразна, вследствие отсутствия его корреляционной связи с уровнем общего гемоглобина и ферритина сыворотки.

4. Мальчиков подростков с высокими параметрами общего гемоглобина, количества эритроцитов и уровня мочевого кислоты необходимо включать в группу риска по раннему развитию ассоциированных с гиперурикемией заболеваниям (артериальная гипертензия, уратная нефропатия, сердечно-сосудистые осложнения).

Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Козырева, Н. В. Фактор риска гемохроматоза у детей и актуальные вопросы диагностики железодефицита / Н. В. Козырева, Е. А. Нуфер // Медицина в Кузбассе. Спецвыпуск. – 2005. - № 2: Проблемы медицины и биологии: материалы регион. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов – С. 104-105.

2. Козырева, Н. В. Значимость трансферрина в диагностике дефицита железа / Н. В. Козырева, Л. М. Казакова, А. В. Шабалдин // Мать и дитя в Кузбассе. – 2006. - № 1. – С. 16-18.

3. Козырева Н. В. К вопросу о диагностике дефицита железа / Н. В. Козырева // Сборник материалов науч.-практ. конференций: «Актуальные вопросы подростковой медицины»: Международная выставка-ярмарка «Мединтекс». – Кемерово, 2006. – С. 47-49.

4. Козырева Н.В. Наследственный гемохроматоз / Н. В. Козырева, Л. М. Казакова // Педиатрия. - 2006. - № 6. – С. 98-101.

5. Козырева Н.В. Генетическое тестирование наследственного гемохроматоза у детей с высоким уровнем сывороточного железа / Л. М. Казакова, А. В. Шабалдин // Сборник материалов науч.-практ. конференций: «Актуальные вопросы подростковой медицины»: Международная выставка-ярмарка «Мединтекс». – Кемерово, 2007. – С. 142-143.

6. Распространенность мутации С282У гена наследственного гемохроматоза у детей Кемеровской области / Н. В. Козырева, Л. М. Казакова, А. В. Шабалдин и др. // Педиатрия. - 2008. - № 2. – С. 147-148.

7. Козырева Н. В. Обмен железа у детей – носителей мутации С282У гена гемохроматоза НFE / Н. В. Козырева, Л. М. Казакова, А. В. Шабалдин // Педиатрия. - 2008. - № 4. – С. 69-71.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

КНТ – коэффициент насыщения трансферрина железом

Нв – гемоглобин

НГХ – наследственный гемохроматоз

НFE – трансмембранный белок наследственного гемохроматоза

Ht – гематокрит

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

ПЦР – полимеразная цепная реакция

САД – систолическое артериальное давление

СЖ – сывороточное железо

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТфС – трансферрин сыворотки

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФС – ферритин сыворотки