

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР

На правах рукописи

УДК 616.15+616.155.194.8+612.08+577.1

АТАХОДЖАЕВА Фатима Абдураимовна

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, МОНИТОРИНГУ И
ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ
ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.00.29 – Гематология и переливание крови

А в т о р е ф е р а т

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Ташкент – 2002

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови Министерства здравоохранения Республики Узбекистан и во Втором Ташкентском государственном медицинском институте.

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор
А.А.БУГЛАНОВ

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
В.Г.МИХАЙЛОВ

доктор биологических наук
Т.А.САЛИХОВ

Ведущее учреждение – Ташкентский институт усовершенствования врачей

Защита состоится в «___» часов «___» _____ 2002 г. на заседании
Специализированного Совета Д.087.82.01. при Республиканском
онкологическом научном центре МЗ РУз (700095, г.Ташкент, ул.Фароби, 383)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке РОНЦ МЗ РУз.

Автореферат разослан «___» _____ 2002 г.

Ученый секретарь

Специализированного Совета

доктор медицинских наук

Ш.К.МУХАМЕДАМИНОВ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Известно, что железодефицитные состояния (прелатентный дефицит железа, латентный дефицит железа и манифестный дефицит железа или железодефицитная анемия) представляют собой серьёзную проблему для современной научной медицины и практического здравоохранения. Важность данной проблемы определяется, в первую очередь, крайне неблагоприятной эпидемиологической картиной, складывающейся по данной патологии в Центрально-азиатском регионе вообще и в Узбекистане, в частности. Железодефицитные состояния широко распространены практически среди всех групп населения, однако наибольшая распространённость сидеропении выявляется в так называемых группах риска – в детской популяции, среди подростков, лиц юношеского и пожилого возраста, а также у женщин при определенных физиологических состояниях, при беременности и лактации (А.А.Бугланов и др., 1994, 2000; В.Г.Михайлов и др., 1994; А.В.Кудрин, 1998; К.О.Омарова и др., 2001; Л.И.Дворецкий, 2000; N.R.Broek et al. , 1998; D.Provan, 1999; J.D.Cook, 1994). Беременность представляет собой такое физиологическое состояние организма, при котором метаболизм одного из важнейших биометаллов и одного из основных гемопозитических факторов – железа претерпевает значительные катаклизмы. Процессы обмена этого биометалла в этот период интенсифицируются, происходит перераспределение этого биометалла в организме беременной женщины в пользу плода, подчас даже против градиента концентрации этого биометалла в организме последнего, а выявляемая в этот период высокая частота железодефицитной анемии среди беременных позволяет отнести их к группе повышенного риска по развитию дефицита железа (Ю.К.Джаббарова, 1990; А.А.Кадырова, Ю.К.Джаббарова, 1983). Так, железодефицитная анемия – наиболее часто встречающаяся форма малокровия среди экстрагенитальной патологии у беременных занимает первое место и отмечается у 60-90% обследованных (Ю.К.Джаббарова, 1990; А.И.Сергеева, 1991). В соответствии с последними данными, если в первом триместре беременности частота железодефицитной анемии может составлять 3,5-7,4%, то в третьем триместре этот индекс составляет от 15 до 55% (Ф.А.Атаходжаева и др., 1999; L.H.Allen, 1994; W.J.Schwoutx et al., 1995), при этом следует отметить, что эти данные экстраполированы на популяцию беременных индустриально развитых стран, отличающихся рациональным и сбалансированным питанием, рациональными мероприятиями по планированию семьи и т.д. В Центрально-азиатском же регионе вообще и в Узбекистане, в частности, весьма существенна роль алиментарного фактора среди этиологических причин развития дефицита железа, кроме того, в популяции женщин фертильного возраста этого региона имеет место феномен частых родов (Д.У.Сулейманова и др., 2001). Всё это, создавая значительные нагрузки на баланс железа в организме женщины, обуславливает и высокий риск развития у них железодефицитных состояний, сами же железодефицитные состояния и железодефицитная анемия, в частности, оказывает целый ряд неблагоприятных воздействий на течение

беременности и родов, являясь причиной поздних токсикозов, невынашивания, акушерских кровотечений, острой печеночной недостаточности при беременности и др. (А.С.Мордухович, 1991; Г.И.Шайхова, 1993; Д.А.Азимова, 1994). Исходя из этого, проблема железодефицитных состояний при беременности привлекает к себе внимание специалистов разного профиля. Несмотря на обилие работ, посвященных данной проблеме в нашем регионе, многие вопросы этой проблемы остаются ещё недостаточно изученными, во многом не решенными до конца и требуют дальнейшего углубленного изучения с использованием арсенала современных научно-методических подходов, позволяющих изучать и анализировать не только лабильный, плазменный пул железа в организме, но и депонированный, запасный фонд, а также интимные механизмы костномозгового кроветворения. Одной из важных научно-теоретических задач в изучении феррокинетики при беременности является возможность на основании такого исследования научно обоснованного прогнозирования развития дефицита железа в организме беременной женщины. Развитие и усовершенствование методических возможностей для оценки метаболизма железа в организме беременной женщины на основе тестирования уровня в кровотоке информативных маркеров обмена железа позволяет по-новому взглянуть на многие стороны проблемы дефицита железа при беременности, определить новые подходы к диагностике, мониторингу и прогнозированию железодефицитных состояний при беременности. Эти и другие тенденции определили актуальность и целесообразность предпринятого научного исследования.

Цель исследования. На основе разработанных новых методов анализа статуса железа в организме, позволяющих изучать не только лабильный плазменный, а также депонированный запасный, и функциональный костномозговой фонд железа обосновать принципы феррокинетического мониторинга течения беременности; определить возможность прогнозирования развития дефицита железа на ранних сроках беременности.

В соответствии с поставленной целью в конкретные задачи работы выделили:

Задачи исследования.

1. Для целей феррокинетического мониторинга течения беременности разработать и предложить для практического здравоохранения методы анализа, адекватно характеризующие статус железа в организме, а именно:

- иммуноферментный метод анализа пула циркулирующих свободных трансферриновых рецепторов в кровотоке;
- экспресс-метод количественного анализа различных изотрансферриновых пулов в сыворотке крови, различающихся степенью насыщения их железом.

2. В аспекте обоснования целесообразности тестирования общего пула трансферрина в сыворотке крови и его изотрансферриновых пулов в комплексной диагностике дефицита железа при беременности провести сравнительное изучение феррокинетических показателей трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки крови (ОЖСС), определить регламентные и действительные значения этих показателей.

3. Выявить метаболические особенности в различных функциональных фондах железа в организме беременных в модели физиологической беременности, определить принципы феррокинетического мониторинга течения беременности с применением тестов, адекватно характеризующих статус железа в организме.

4. Определить возможность прогнозирования развития дефицита железа на ранних сроках беременности для минимизации риска развития железодефицитных состояний у них.

Научная новизна. Научная новизна настоящей работы определяется рядом принципиально новых моментов, достигнутых в изучении феррокинетики при беременности, в частности, в методическом аспекте. Так, впервые для наиболее полного исследования различных функциональных фондов железа в организме разработаны методы количественного анализа совершенно нового диагностического показателя – концентрации свободных циркулирующих в кровотоке трансферриновых рецепторов, отражающего состояние костномозгового кроветворения, а также содержания в сыворотке крови различных изотрансферриновых пулов, различающихся степенью насыщения их железом.

Учитывая, что в современной диагностической практике при выявлении дефицита железа широко используется унифицированный метод анализа такого феррокинетического показателя как общая железосвязывающая способность сыворотки крови (ОЖСС) в пулированных сыворотках (т.е. сыворотках с различным насыщением их железом) показано существование разницы между показателями ОЖСС и трансферрина. Показана необходимость использования показателя трансферрина в описании феррокинетических процессов при беременности.

Впервые проведено наиболее полное изучение статуса железа организма беременных, а именно всех её функциональных фондов – лабильного, плазменного, депонированного, запасного и функционального, костномозгового, на основе чего разработаны принципы феррокинетического мониторинга течения беременности.

Впервые с использованием тестов, адекватно характеризующих статус железа в организме беременных показана возможность прогнозирования риска развития дефицита железа на ранних стадиях беременности и предложен соответствующий способ такого прогноза на основе своевременного мониторинга изменений в различных фондах железа в организме беременной женщины.

Практическая значимость работы. Практическая ценность работы определяется разработкой и внедрением в практику здравоохранения методических рекомендаций, в которых даны принципы диагностики и мониторинга железодефицитных состояний при беременности, референтными показателями статуса железа (плазменного, запасного, костномозгового) при беременности, необходимыми в вопросах ранней диагностики и мониторинга эффективности проводимого лечения и профилактики железодефицитных состояний при беременности. Для целей практического здравоохранения

предложен способ прогнозирования дефицита железа у женщин на ранних стадиях беременности.

Реализация работы. Результаты научных исследований внедрены в практику работы женской консультации роддома клиники 2-ТашГосМИ г.Ташкента, используются в научном и учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ТашГосМИ-2.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на кафедральной апробации 10.01.2002 г. в ТашГосМИ-2, на межкафедральной апробации 21.02.2002 г. в ТашГосМИ-2, на научном семинаре в НИИГиПК МЗ РУ 29.03.2002 г. на IV и V съездах акушеров-гинекологов Узбекистана (Ташкент, 1996 , Ташкент, 1999), на XXII Международном конгрессе по внутренней патологии (Япония, Нагойя, 2000).

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Предложенная наиболее полная информативная диагностическая тест-программа, на основе таких феррокинетических показателей как трансферрин сыворотки крови с дифференциальным анализом его молекулярных изоформ, различающихся степенью насыщения их железом, ферритина сыворотки крови, а также на анализе совершенно нового феррокинетического показателя – содержания в кровотоке циркулирующих свободных рецепторов трансферрина, позволяет осуществлять эффективный феррокинетический мониторинг изменений в статусе железа при беременности, таким образом своевременно фиксировать развитие дефицита железа на ранних сроках беременности.

2. В комплексной диагностике железодефицитных состояний при беременности необходимо определение общего пула трансферрина, анализируемого иммунохимическими методами, а не определение ОЖСС, анализируемого батофенантролиновым методом, т.к. при выявлении пограничных состояний между нормой и патологией в обмене железа (прелатентный и латентный дефицит железа) показатель ОЖСС, дающий высокую лабораторную ошибку затруднит верификацию диагноза.

3. Использование высокочувствительных методов анализа статуса железа в организме беременной женщины позволяет определить реальную действительную частоту железодефицитных состояний, а именно, прелатентной, латентной и манифестной стадии дефицита железа при беременности у женщин.

4. Выявлены особенности в феррокинетике беременности, проявляющиеся в опустошении, истощении депо железа в организме беременных, увеличении степени неэффективного железодефицитного эритропоэза в костномозговом кроветворении.

5. Показана возможность прогнозирования развития дефицита железа на ранних сроках беременности, путем количественного анализа трансферрина и ферритина сыворотки крови и трансферриновых рецепторов в сыворотке крови в конце I и начале II триместра беременности.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 журнальные статьи, 1 статья в российской научной печати, 1 тезис доклада на

международном конгрессе (Япония), 2 методические рекомендации и 3 Патента РУз на изобретения.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация изложена на страницах машинописного текста, включает рисунков и таблиц. Библиография – 141 наименований, из них отечественных и из стран СНГ и зарубежных работ.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ, МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В блоке работы, посвященном сравнительному изучению регламентных и действительных величин общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и трансферрина сыворотки крови использовали 100 пулированных сывороток с различным насыщением их железом (в пределах нормальных референтных значений сывороточного железа), полученных от первичных доноров на СПК НИИГ и ПК МЗ РУз.

В блоке работы, посвященном оценке диагностической значимости разработанных новых методов для выявления дефицита железа методом случайного бесповторного отбора обследовали беременных женщин ташкентской популяции в возрасте от 19 до 38 лет (средний возраст – 28,5 лет). При этом первую беременность имели 31,2%, повторную беременность имели 29,4%, и 39,4% были беременны трижды и более. Из всех беременных 30,2% находились в первом триместре беременности, 35,4% находились во втором триместре беременности и 34,4% обследованных находились в третьем триместре беременности.

Донорскую кровь для контрольных исследований получали в донорском отделе НИИ гематологии и переливания крови МЗ РУз. Кровь выдерживали в холодильнике при температуре +4°C в течение 12 часов, сыворотку отбирали при помощи дозатора, переносили в чистую центрифужную пробирку и низкоскоростным центрифугированием при 3500 об/мин в течение 20 минут освобождали сыворотку от остатков эритроцитов, хранили сыворотку в замороженном состоянии до использования.

В исследованиях использовали общепринятые и разработанные нами методы.

Общий гемоглобин определяли гемиглобинцианидным методом, как описано (В.Г.Михайлов и др., 1986).

Определение железа в сыворотке крови проводили, используя батаренантролиновый принцип анализа, реализованный в коммерческом наборе Био-Ла-Тест «Железо» (Чехия).

Определение трансферрина в сыворотке крови проводили иммунохимическим методом в варианте радикальной иммунодиффузии (А.А.Бугланов и др., 1985) и в варианте иммунного электрофореза (А.А.Бугланов, А.А.Аверьянова, 1987).

Коэффициент насыщения трансферрина железом рассчитывали по формуле:

$$\text{КНТ (\%)} = \frac{A \cdot 100}{B \cdot 1,37 \cdot 0,18},$$

где А – концентрация сывороточного железа в мкмоль/л, В – концентрация сывороточного трансферрина в мг/100 мл (Ю.К.Джаббарова и др., 1986).

Определение ферритина в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом (А.А.Бугланов и др., 1988).

Обработку получаемых данных проводили вариационной статистики с определением средней арифметической вариационного ряда (М), средней ошибки средней арифметической (m), достоверности разности средних величин (Р).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТЕСТ-ПРОГРАММА ДЛЯ АНАЛИЗА ФЕРРОКИНЕТИКИ В ОРГАНИЗМЕ И ЕЁ ИНФОРМАТИВНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

В настоящее время диагностика железодефицита вообще и железодефицитных состояний, сопровождающих течение беременности нуждается в серьёзном улучшении, это объясняется, во-первых, тем, что большинство, применяющихся в настоящее время клинико-диагностических показателей, как то – общий гемоглобин, количество эритроцитов, цветной показатель, железо сыворотки, ОЖСС, ЛЖСС – это те показатели, которые патофизиологически изменяются уже на стадии явных, грубых нарушений в процессах феррокинетики, метаболизма железа в организме, обусловленных дефицитом этого биометалла в организме беременной. Поэтому данные показатели вряд ли должны широко применяться в характеристике процессов феррокинетики. Во-вторых, развитие ЖДА хронологически проходит ряд стадий, т.е. стадию прелатентного, латентного и собственно манифестного дефицита железа, т.е. самой ЖДА, когда клинических признаков этих пре- и латентных стадий нет и вышеуказанные показатели всегда находятся в пределах физиологической нормы. В этом аспекте совершенно новые подходы в комплексной диагностике железодефицитных состояний, в мониторинге феррокинетических процессов в организме, в оценке эффективности проводимой ферротерапии дефицита железа открывают методы количественного анализа таких феррокинетических маркеров статуса железа вообще, маркеров функциональных фондов железа в организме – запасного, депонированного и функционального костномозгового, какими являются соответственно уровень различных изотрансферринов в кровотоке и свободные циркулирующие трансферриновые рецепторы в кровотоке.

В этой связи нами проведена разработка метода количественного анализа изотрансферринового спектра сыворотки крови. Как известно, в сыворотке крови железосвязывающий металлопротеид-трансферрин присутствует в виде полиморфного семейства белков, т.е. в виде диффериттрансферрина (полностью насыщенного железом), в виде моноферриттрансферрина (частично

насыщенного железом) и в виде апотрансферрина (ненасыщенного железом). В сыворотке крови развитие прелатентного дефицита железа манифестирует изменением спектра изотрансферринов, как правило, без заметного возрастания концентрации общего пула трансферрина, т.к. запасный фонд железа печени находится ещё в пределах физиологической нормы. При этом изотрансферриновый спектр сыворотки крови смещается влево в сторону увеличения ненасыщенных и частично насыщенных железом молекулярных изоформ трансферрина, т.е. апотрансферрин-моноферриттрансферрин-диферриттрансферрин. Сам изотрансферриновый спектр сыворотки анализировали методом двумерного перекрестного иммуноэлектрофореза исследуемых сывороток в агарозном геле, когда сначала в первом направлении разделяют изотрансферрины (в силу различий в изоточках этих трансферринов) обычным электрофорезом в геле, а затем иммунным электрофорезом с использованием рацемической смеси моноспецифических антисывороток против молекулярных изоформ трансферрина (см. рис.1). Количество и площадь образующихся иммунопреципитационных пиков в геле агарозы служат диагностическим принципом недостаточности железа в организме, а именно резкое уменьшение или исчезновение в сравнении с физиологической нормой пика диферриттрансферрина и увеличение площади пиков, соответствующих моноферриттрансферрину и особенно апотрансферрину указывает на развитие пре- и латентного дефицита железа в организме беременной женщины. Данный метод показателен также и для осуществления мониторинга эффективности проводимого лечения, т.к. возврат изотрансферринового спектра к норме, т.е. появление обычных трех иммунопреципитационных пиков в результате анализа и их процентное соотношение позволяет отметить наступление нормального эритропоэза в организме.

МЕТОД АНАЛИЗА ТРАНСФЕРРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В КРОВОТОКЕ. В физиологической цепи – плазменный лабильный фонд железа – запасный депонированный – костномозговой функциональный наиболее уязвимым при развитии неэффективного железодефицитного эритропоэза становится костномозговой фонд железа. Для неэффективного железодефицитного эритропоэза характерен феномен внутрикостного разрушения неполноценных эритроцитарных предшественников, вымывание током крови стромы разрушенных клеток костного мозга, а также протеолитическая деградация мембран разрушенных эритробластов, ретикулоцитов в периферической крови объясняет патофизиологический феномен появления в кровотоке свободных циркулирующих трансферриновых рецепторов, увеличивающееся количество которых по сравнению с физиологической нормой является весьма чувствительным маркером развития дефицита железа в организме.

В связи с этим нами проведена работа по разработке иммуноферментного метода анализа концентрации общего пула свободных трансферриновых рецепторов в сыворотке крови.

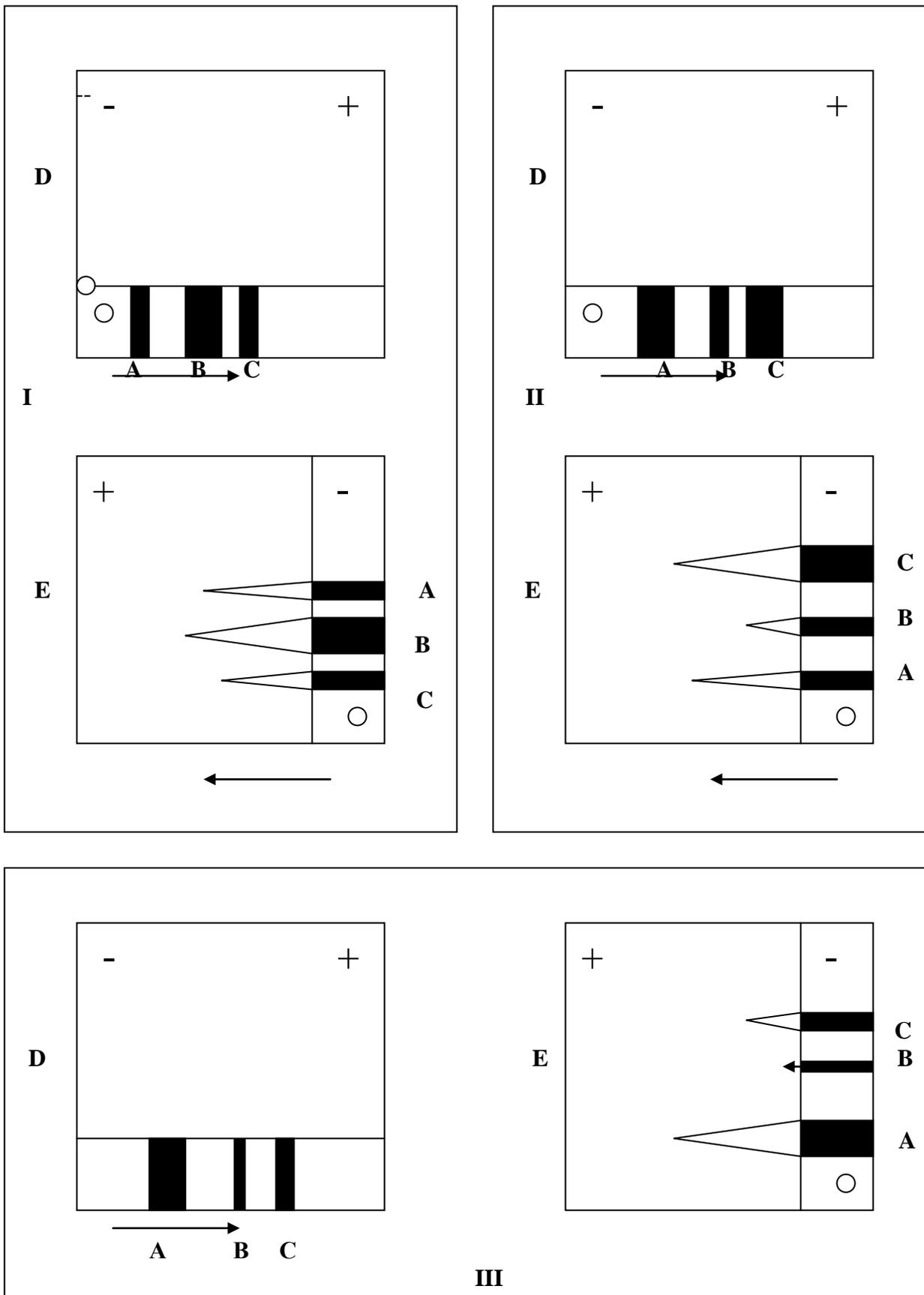


Рис.1. Схематическое изображение способа анализа изотрансферринового спектра сыворотки крови в предлагаемом способе.

Работа включала в себя ряд белков, а именно получения гомогенного препарата очищенных трансферриновых рецепторов из лизата ретикулоцитов (метод получения защищен автором патентом на изобретение. Пол. решение госпатентной экспертизы по заявке ИДР 9900682 от 22.04.2002 г. на Способ получения пула трансферриновых рецепторов из ретикулоцитов человека), получение иммунной сыворотки против гомогенного трансферринового рецептора, получение пула аффиноочищенных антител из антисывороток против трансферринового рецептора и разработка непосредственно самого метода иммуноферментного анализа концентрации трансферриновых рецепторов в сыворотке крови, который проводили по классическому принципу «сэндвич-бутерброд». Данный метод позволяет на ранних стадиях развития недостаточности железа в организме беременной женщины диагностировать наступление пре- и латентного дефицита железа при увеличении уровня свободных циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке выше 11,0 мг/л.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЖСС И ТРАНСФЕРРИНА: ДЕЙСТВИТЕЛЬНЫЕ И РЕГЛАМЕНТНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ.

В силу того, что в современной клинко-диагностической практике при выявлении дефицита железа широко используется показатель общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), который часто отождествляют с уровнем трансферрина сыворотки, нами проведено сравнительное исследование этих двух показателей с выявлением регламентированных и действительных значений в пулированных сыворотках доноров, различающихся степенью насыщения их железом (насыщение железом от 0,1 до 1,0).

При этом теоретически ОЖСС рассчитывали, исходя из того, что каждая молекула трансферрина, имеющая два специфических железосвязывающих центра, может связывать два атома железа, таким образом, одна моль белка – два моля железа (А.А.Бугланов, Ф.А.Атаходжаева, 2001) и если молекулярная масса трансферрина составляет 77000 дальтон, то 1 г белка должен связывать 26 мкмоль железа. Результаты исследования представлены в таблице 1. Нами показано, что между железосвязывающей способностью сыворотки крови и содержанием трансферрина в сыворотке крови существует прямая коррелятивная зависимость, при увеличении насыщенности сыворотки крови железом показатели ОЖСС и трансферрина снижаются, что указывает на то, что содержание трансферрина в сыворотке есть функция насыщенности депо организма железом. В то же время, унифицированный химический метод определения ОЖСС (метод Рамсэя) даёт более высокие значения железосвязывающей способности, чем аналогичные значения этого показателя, рассчитанные по содержанию сывороточного трансферрина. При этом разница в значениях показателей ОЖСС, определенной химическим методом и рассчитанной по концентрации сывороточного трансферрина составляет от 1,4% до 12%, что существенно с точки зрения лабораторной ошибки, которую необходимо учитывать при интерпретации получаемых данных. Такая разница

в значениях показателей объясняется нами наличием в сыворотке крови других (кроме трансферрина) агентов, вызывающих железо, например, альбумина, преальбумина, глобулинов, низкомолекулярных агентов.

Нами проведен также сравнение результатов определения концентрации трансферрина в пулированных сыворотках крови доноров с разной степенью насыщения сыворотки железа методами радикальной иммунодиффузии и иммуноэлектрофореза. Как видно из табл.2 насыщение сыворотки железом не влияет на иммунохимическое определение трансферрина разными методами.

Таким образом, при выраженной корреляции, существующей между ОЖСС и содержанием трансферрина, показано, что ОЖСС не отражает истинную железосвязывающую способность трансферрина, а прямое иммунохимическое определение трансферрина в сыворотке крови более целесообразнее, т.к. дает истинное значение этого важного диагностического показателя, который можно принимать в расчёт при характеристике процессов обмена железа в организме.

Таким образом, при выраженной корреляции, существующей между ОЖСС и содержанием трансферрина, показано, что ОЖСС не отражает истинную железосвязывающую способность трансферрина, а прямое иммунохимическое определение трансферрина в сыворотке крови более целесообразнее, т.к. дает истинное значение этого важного диагностического показателя, который можно принимать в расчёт при характеристике процессов обмена железа в организме.

ЗНАЧИМОСТЬ ФЕРРОКИНЕТИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ВЫЯВЛЕНИИ ЧАСТОТЫ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ФЕРРОКИНЕТИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БЕРЕМЕННОСТИ

Беременность создает значительную нагрузку на различные фонды железа (лабильный плазменный, запасный депонированный, на костномозговой функциональный), что, безусловно, создает высокий риск развития дефицита железа при беременности. В этой связи большую значимость приобретают тесты, позволяющие определять и истинную распространенность, выявляемость дефицита железа среди беременных на основе запасного фонда железа в организме. С этой целью в обследованной популяции беременных отобранных методом случайного бесповторного отбора (всего 64 женщины в возрасте от 19 до 35 лет) изучали выявляемость дефицита железа с использованием наиболее верифицируемых тестов, а именно с использованием теста на определение ферритина сыворотки крови и циркулирующих трансферриновых рецепторов, считающихся наиболее информативными в диагностике дефицита железа. В качестве скринирующего признака использовали снижение концентрации ферритина сыворотки ниже 20 нг/мл и повышение концентрации рецепторов трансферрина в сыворотке крови выше 11,0 мг/л. Выявляемость дефицита железа при использовании скринирующих тестов оказывается весьма высокой. Если в I триместре беременности дефицит железа имеют 36% женщин, выявленный по содержанию ферритина сыворотки крови, то во втором триместре уже 61%, а в III триместре – 79% беременных, в то же время выявляемость дефицита железа при использовании нового

Таблица 1. Сравнительная оценка определения трансферрина иммунохимическими методами и ОЖСС химическим методом

в пулированных сыворотках доноров

Насыщение сывороток железом	Кол-во проб сывороток	Ср.з нач. насыщения	Железо сыворотки в мкмоль/л	ОЖСС в мкмоль/л	Процент насыщения трансферрина	Кол-во трансферрина рассчитанное по ОЖСС в г/л	Кол-во трансферрина по РИД в г/л	Кол-во трансферрина по ИЭФ в г/л	Процент насыщения трансферрина	ОЖСС рассчитанная по трансферрину в мкмоль/л
k≤10%	9	9.49	10.6±0.94	109.7±6.7	9.49±0.5	4.22±0.26	3.65±0.11	3.70±0.10	11.8±0.8	94.9±2.88
11%<k≤20%	10	18.6	16.8±1.19	100.3±4.9	18.6±0.4	3.84±0.18	3.39±0.12	3.42±0.10	20.2±4.1	88.2±3.04
21%<k≤30%	13	25.2	21.9±0.67	87.3±3.07	25.2±2.7	3.36±0.12	3.15±0.05	3.16±0.1	28.2±0.7	81.9±1.48
31%<k≤40%	13	34.1	29.2±1.89	86.2±5.97	34.1±0.9	3.32±0.23	3.17±0.10	3.22±0.1	36.9±1.4	82.5±2.61
41%<k≤50%	10	44.6	34.8±1.97	77.9±3.99	44.6±0.7	2.99±0.15	2.93±0.1	2.96±0.03	47.9±1.5	76.2±2.6
51%<k≤60%	10	53.3	40.5±1.85	76.0±3.16	53.3±0.8	2.93±0.12	2.79±0.12	2.81±0.1	59.0±1.7	72.6±2.73
61%<k≤70%	10	63.9	50.8±3.16	79.2±4.32	63.9±0.9	3.05±0.17	3.00±0.1	2.93±0.1	68.8±1.96	78.1±3.01
71%<k≤80%	10	74.7	48.9±2.09	65.4±2.43	74.7±0.8	2.52±0.09	2.47±0.13	2.47±0.1	80.6±1.4	64.2±2.9
81%<k≤90%	7	83.56	64.8±4.19	77.7±5.42	83.56±0.8	2.99±0.21	2.88±0.2	2.85±0.2	91.5±2.2	74.8±5.04
91%<k≤100%	8	92.7	71.7±4.48	77.6±5.35	92.7±0.7	2.98±0.21	2.81±0.16	2.83±0.2	103.3±1.9	73.1±4.1

Примечание: РИД – радиальная иммунодиффузия
ИЭФ – иммунный электрофорез

Таблица 2

Зависимость насыщения сывороток железом на иммунохимическое определение трансферрина в сыворотке крови двумя независимыми методами

Насыщение сывороток железом	Количество проб сывороток	Среднее значение насыщения	Средняя концентрация трансферрина в г/л по данным РИД	Средняя концентрация трансферрина в г/л по данным ИЭФ
K≤10%	9	9.49	3.65	3.65
11%<k≤20%	10	18.6	3.93	3.42
21%<k≤30%	13	25.2	3.15	3.16
31%<k≤40%	13	34.1	3.17	3.22
41%<k≤50%	10	44.6	2.93	2.96
51%<k≤60%	10	53.3	2.79	2.81
61%<k≤70%	10	63.9	3.00	2.93
71%<k≤80%	10	74.7	2.47	2.47
81%<k≤90%	7	83.56	2.88	2.85
91%<k≤100%	8	92.7	2.81	2.83
Общее количество	100			
Общее среднее значение			3.02±0.11	3.03±0.10

РИД – радиальная иммунодиффузия

ИЭФ – иммунный электрофорез

скрининг теста по содержанию трансферриновых рецепторов (при содержании их в сыворотке крови выше 11,0 мг/л) оказывается ещё выше – так в I триместре беременности железодефицитный эритропоэз имели 50% обследованных, во II триместре беременности уже 83%, а в III триместре – все 100% обследованных беременных имели дефицит железа. Таким образом, видно, что в динамике беременности частота дефицита железа возрастает в 2 раза (по показателю ферритина сыворотки) и по показателю рецепторов трансферрина в сыворотке крови. Выявляемость дефицита железа среди беременных в зависимости от паритета выше у беременных уже имеющих детей, чем у первородков. Примерно, также обстоит дело и с выявляемостью дефицита железа у беременных в зависимости от возраста, т.е. у беременных старших возрастов дефицит железа встречается чаще, чем у беременных молодых возрастов, в 1,5 раза чаще. По-видимому, это объясняется меньшим аккумулярованием запасов железа в организме с возрастом, т.к. беременные старших возрастов, как правило, уже имеют детей, а каждая новая беременность создает дополнительную нагрузку на различные фонды железа в

организме. Сравнительный анализ информативности использованных тестов показывает, что большей информативностью в выявлении дефицита железа всё же обладает новый информативно-диагностический показатель – показатель концентрации трансферриновых рецепторов в сыворотке крови. Сравнительный анализ информативности и эффективности тестов при выявлении дефицита железа в обследованной популяции беременных показал, что частота достоверного распознавания дефицита железа с экстраполяцией на всю выборку обследованных и с учетом нижней границы нормы феррокинетических показателей составила 17,2% по показателю общего гемоглобина, 37,5% - по показателю сывороточного железа, 46,3% по показателю насыщения трансферрина железом, 50%- по показателю трансферрина сыворотки крови, 58% - по показателю ферритина сыворотки и 77% - по показателю содержания трансферриновых рецепторов. Как видно, наибольший процент выявляемости дефицита железа в обследованной популяции дает использование теста на определение трансферриновых рецепторов в сыворотке крови – 77%. Нами проведен также анализ чувствительности верифицируемости вышеперечисленных феррокинетических параметров при диагностике дефицита железа относительно адекватного, считающихся наиболее чувствительными тестами, а именно тестов на определение ферритина сыворотки крови и трансферриновых рецепторов. Показатель общего гемоглобина крови оказался верифицируемым по отношению к показателю ферритина сыворотки только в 29,7%, а по отношению к ферриту и в 48,9% к рецепторам, КНТ – в 81,1% по отношению к ферриту и в 61,2% к рецептору, трансферрин сыворотки оказался верифицируемым в 75,5% по отношению к показателю трансферриновых рецепторов. Таким образом, показатель общего гемоглобина не может быть достоверным при выявлении дефицита железа при беременности из-за низкой информативности, а наиболее приемлемыми являются показатели трансферриновых рецепторов и ферритина сыворотки.

У большинства женщин течение беременности сопровождается развитием ЖДС, проявляющихся или в форме латентного дефицита железа или в форме ЖДА. Нами изучен метаболизм железа у беременных в динамике беременности с использованием комплексной диагностической тест-программы, исследование метаболизма железа провели у 96 беременных, отобранных методом случайного бесповторного отбора, из которых у 29 срок беременности был равен 10-13 неделям (I триместр), у 34 - 25-26 неделям (II триместр) и у 33 – 40 неделям (III триместр). Анализ метаболизма железа проводили в зависимости от возраста и в зависимости от этнической принадлежности, т.е. с разделением общей популяции обследованных на азиатскую и европейскую. Нами отмечено, что статистически достоверных различий между феррокинетическими показателями, характеризующими статус железа в организме в сравниваемых возрастных группах обеих популяций, а также в самих субпопуляциях в каждом триместре беременности нет. В то же время нами отмечены характерные тенденции в изменении феррокинетических показателей, характеризующих запасный депонированный фонд железа, а

также костномозговое кроветворение, в зависимости от возраста, как в азиатской, так и в европейской субпопуляции, особенно в II и в III триместре. Так, если в группе обследованных 20-25 лет европейской и азиатской субпопуляций содержание трансферрина и ферритина сыворотки крови по II триместре беременности составляет соответственно $4,03 \pm 0,1$ г/л, $4,21 \pm 0,09$ г/л и $49,8 \pm 7,17$ нг/мл в $43,5 \pm 6,29$ нг/мл, то в группе обследованных старшего возраста 30-35 лет эти показатели составляют соответственно – $4,26 \pm 0,13$ г/л, $4,43 \pm 0,11$ г/л и $39,5 \pm 10,3$ нг/мл и $39,9 \pm 11,2$ нг/мл, т.е. имеет место тенденция к увеличению содержания трансферрина и снижению содержания ферритина в сыворотке крови, что однозначно указывает на опустошение истощение запасного фонда железа в организме беременных.

Если проследить динамику феррокинетиических показателей в течение беременности, то выявляется отчетливая тенденция во всех возрастных группах обеих субпопуляций к снижению уровня железа и ферритина сыворотки, насыщения трансферрина железом и к увеличению содержания трансферриновых рецепторов и самого трансферрина в сыворотке крови. В среднем эти показатели при эволюционировании беременности меняются следующим образом, соответственно уровень железа снижается с $20,8 \pm 1,35$ мкмоль/л в I триместре до $14,6 \pm 1,03$ мкмоль/л во II триместре и до $12,0 \pm 0,98$ мкмоль/л в III триместре беременности, содержание ферритина сыворотки крови снижается с $40,3 \pm 3,3$ нг/мл в I триместре до $29,9 \pm 2,11$ нг/мл во II триместре и до $18,3 \pm 1,3$ нг/мл в III триместре беременности, насыщение трансферрина железом снижается с $30,1 \pm 2,1\%$ в I триместре беременности до $23,5 \pm 1,5\%$ во II и до $16,7 \pm 1,5\%$ в III триместре беременности, при этом содержание трансферрина в сыворотке крови увеличивается с $3,45 \pm 0,14$ г/л в I триместре до $4,00 \pm 0,11$ г/л во II и до $4,47 \pm 0,09$ г/л в III триместре беременности, а уровень циркулирующих свободных рецепторов трансферрина в кровотоке увеличивается с $7,36 \pm 0,32$ мг/л в I триместре до $9,05 \pm 0,40$ мг/л во II триместре и до $14,8 \pm 0,46$ мг/л в III триместре. Особенно, разительны эти отличия в III триместре беременности по сравнению с I триместром. Возрастание содержания трансферрина в сыворотке крови по сравнению с нормой у беременных, начиная со II триместра связано с компенсаторной реакцией организма на активацию эритропоэза, направленной на более полное и быстрое поступление железа в костный мозг. Известно, что именно во II триместре происходит смена одного типа кроветворения у плода другим, и именно в этот период резко возрастают потребности плода в железе, что совпадает с началом развития анемического синдрома материнского организма. Интересно отметить, что такая динамика феррокинетиических показателей имеет место на фоне практически стабильного содержания гемоглобина крови у беременных с физиологическим её течением. Повышение же уровня циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке отражает наступление железодефицитного эритропоэза в костном мозге с эволюционированием беременности, который обуславливает недостаточное поступление железа в костный мозг. Таким образом, показатель общего

гемоглобина, по-видимому, не может быть достоверным критерием анемизации организма, показатели же трансферрина и ферритина сыворотки крови, а в последние годы, уровень трансферриновых рецепторов в кровотоке можно рассматривать как наиболее чувствительные и эффективные феррокинетические зонды, позволяющие тестировать нарушения в статусе железа в организме железодефицитного характера. По нашим данным, уже по II триместре и особенно в III триместре беременности наблюдается повышение общего пула циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке, гипертрансферринемия, на фоне снижения насыщенности этого белка железом и гипоферритинемия, что можно рассматривать как симптом развития дефицита железа в организме беременных.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЛАТЕНТНОГО ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ

Возможность прогнозирования железодефицитных состояний при беременности представляет собой важную научно-практическую задачу, т.к. в конечном итоге позволяет рационально планировать и осуществлять ферропрофилактические мероприятия у женщин в период беременности. В силу этого нами разработан метод прогнозирования латентного дефицита железа в период беременности, который осуществляется путем количественного анализа феррокинетических маркеров, отражающих все три функциональных фонда железа в организме и, следовательно, отражающих имитимные механизмы ранних патофизиологических изменений в этих фондах железа – трансферрина и ферритина сыворотки крови и трансферриновых рецепторов в сыворотке крови в конце первого и начале второго триместра беременности и при увеличении концентрации трансферрина в сыворотке крови больше 3,60 г/л, увеличении концентрации трансферриновых рецепторов выше 11,0 мг/л и снижении концентрации ферритина в сыворотке крови ниже 30,0 нг/мл прогнозируют развитие латентного дефицита железа при беременности. Данный метод запатентован в Патентном ведомстве РУз под названием «Способ прогнозирования латентного дефицита железа в период беременности». Патент РУз № 05009 от 28.08.2001 г.

ВЫВОДЫ

1. Для целей феррокинетического мониторинга беременности, раннего выявления недостаточности железа на ранних сроках беременности разработаны новые диагностические методы – метод количественного анализа уровня циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке, позволяющий оценивать функциональный костномозговой фонд железа, а также метод анализа изотрансферринового спектра сыворотки крови, позволяющий фиксировать истощение депонированного фонда железа на ранних сроках беременности.

2. Показано, что в диагностике железодефицитных состояний необходимо использование теста на определение концентрации общего трансферрина в сыворотке крови, а не уровня ОЖСС, т.к. ОЖСС дает искаженную величину железосвязывающей способности сыворотки. Действительная величина

железосвязывающей способности определяемая по уровню трансферрина всегда ниже, чем определенная рутинным методом Рамсэя.

3. Определена частота дефицита железа в популяции беременных женщин составившая 58% по показателю ферритина сыворотки крови, являющегося чувствительным барометром запасного фонда железа и 77% по показателю циркулирующих трансферриновых рецепторов, являющихся чувствительным маркером функционального костномозгового фонда железа – наиболее эффективными тестами при выявлении дефицита железа являются показатели уровня циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке и ферритина сыворотки крови.

4. В динамике физиологической беременности происходят характерные флуктуации во всех функциональных фондах железа организма беременной, характеризующиеся нарастанием неэффективного железодефицитного эритропоэза в костном мозге, истощением запасного депонированного фонда железа, характерными флуктуациями в плазменном фонде железа, манифестирующими изменением изотрансферринового спектра сыворотки, что указывает на необходимость постоянного феррокинетического мониторинга беременности для своевременной диагностики пре- и латентного дефицита железа при беременности.

5. Разработан эффективный способ прогнозирования развития латентного дефицита железа при беременности, основанный на анализе чувствительных маркеров запасного депонированного и функционального костномозгового фондов железа в организме – трансферрина и ферритина сыворотки крови и трансферриновых рецепторов в кровотоке.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для характеристики физиологической беременности необходима система феррокинетического мониторинга, основанная на анализе изменений во всех трех функциональных фондах железа в организме – плазменного лабильного, запасного депонированного и функционального костномозгового, позволяющая своевременно диагностировать наступление пре- и латентного дефицита железа в организме беременной. Критическими величинами феррокинетических показателей в системе феррокинетического мониторинга является повышение уровня трансферриновых рецепторов до 11,0 мг/л и выше, снижение уровня сывороточного ферритина ниже 30 нг/мл и повышение уровня общего трансферрина в сыворотке крови выше 3,60 г/л при одновременном изменении изотрансферринового спектра – увеличении пула апотрансферрина.

2. В диагностической практике целесообразно использование теста на анализ общего пула трансферрина сыворотки крови, а не анализ ОЖСС, т.к. последний дает искаженную информацию о феррокинетических процессах беременной женщины.

3. В программе профилактики дефицита железа при беременности целесообразно использование разработанного способа прогнозирования риска развития железодефицитного состояния, основанного на использовании чувствительных феррокинетических маркеров – трансферрина и ферритина

сыворотки крови и уровня циркулирующих трансферриновых рецепторов в кровотоке.

Автор выражает глубокую признательность и благодарность профессору Ю.К.Джаббаровой за настоящую консультативную помощь и поддержку в ходе выполнения работы.

Автор выражает также признательность и благодарность профессору Д.К.Нажмутдиновой Д.К., всему коллективу кафедры акушерства и гинекологии ТашГосМИ-2 за поддержку в ходе выполнения работы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Тураев А.Т., Таджиева З.А., Бугланов А.А., Атаходжаева Ф.А. Обмен железа при беременности. //IV съезд акушеровгинекологов Узбекистана. – Ташкент, 1995. – С.108-109.

2. Атаходжаева Ф.А., Хакимова Я.Х., Атаниязова О.А., Бугланов А.А. Некоторые аспекты обмена железа у беременных с железодефицитной анемией. //Здравоохранение Казахстана. – 1996. - №4. – С.48-50.

3. Атаходжаева Ф.А., Бугланов А.А. Ранняя диагностика и частота железодефицитных состояний при беременности. //Педиатрия. – 1999. - №4. – С.64-66.

4. Бакирханов М.К., Бахрамов Б.С., Ишниязова Н.Р., Бугланов А.А., Атаходжаева Ф.А. Рациональная лабораторная диагностика дефицита железа. //Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: Сб.науч.тр. – Ургенч, 2000. – С.3-8.

5. Duschanov V.A., Hudaiberganov O.K., Nazarov K.D., Bakirchanov M.K., Atahodjaeva F.A., Buglanov A.A. Rational Laboratory Diagnosis of the Iron Deficiency. Abstract 600 K of XXIII International Congress of the International Academy of Pathology and 14th World Congress of Academic and Environmental Pathology. 15-20 October 2000. Nagoya: Japan. P.A139.

6. Бахрамов Б.С., Худойбергенов О.К., Атаходжаева Ф.А., Бугланов А.А., Бахрамов С.М., Бакирханов М.К. Сравнительный анализ железосвязывающей способности и трансферрина сыворотки крови действительные и регламентные значения.//Проблемы гематологии и переливания крови. – Россия, 2001. - №1. – С.30-33.

7. Маликова Г.Б., Отамуродов А.И., Бугланов А.А., Атаходжаева Ф.А. Сывороточный трансферриновый рецептор в комплексной диагностике дефицита железа.//Информационное письмо. №000050 от 02.07.2001.

8. Худойбергенов О.К., Отамуродов А.И., Бугланов А.А., Атаходжаева Ф.А. Статус железа у многорожавших женщин.//Информационное письмо. №000049 от 02.07.2001.

9. Расулов С.К., Махмудова Д.С., Атаходжаева Ф.А., Назаров К.Д., Бугланов А.А. Современная лабораторная диагностика дефицита железа: Метод.рекомендации. – Ташкент, 2001.- 13 с.

10. Бугланов А.А., Атаходжаева Ф.А., Нажмутдинова Д.К. Способ прогнозирования латентного дефицита железа в период беременности. //РУз. Патент ИДР 0509 от 28.08.2001.

11. Бугланов А.А., Байжанова К.Т., Атаходжаева Ф.А., Маматханов О.А., Хайитов Б.А., Назаров К.Д. Способ диагностики дефицита железа. //РУз. Патент ИДР 05231 от 24.01.2002.

12. Бугланов А.А., Атаходжаева Ф.А. Способ получения пула трансферриновых рецепторов из ретикулоцитов человека. //Положит. Госпатентной экспертизы по заявке ИДР 99007000 от 19.04.2002.

13. Булганов А.А., Атаходжаева Ф.А., Маликова Г.Б., Махмудов М.А. Феррокинетический мониторинг беременности. Методические рекомендации.- Ташкент, 2002.

Ф.А.Атаходжаеванинг «Ёомиладорликда темир тан±ислиги
³олатини таш³ислаш мониторинглаш ва олдиндан билишга
 янгича ёндошиш» мавзусидаги тиббиёт фанлари номзоди
 илмий даражаси ³имоясига та±дим этган диссертациясини
 ±ис±ача

Б А Ё Н И

Мазкур тад±и±от таш³ислашда янгича ёндошиш ³исобланиб, у хомиладор аёлларнинг темир тан±ислиги ³олатини ани±лашга хизмат ±илади.

Ёомиладорлик кечишидаги феррокинетик мониторингни ани±лаш ма±садида иммунофермент пул анализ усули ишлаб чи±илди. мондаги айланиб юрувчи трансферрин рецепторларни ³омиладорликка таъсирини ани±лаш ма±садида янги иммунофермент анализ тавсия этилди; ±он зардобидаги изотрансферрин пулларни темирга т^oйиниш ми±дорини ани±лашнинг янги экспресс усули ани±ланди ва тавсия этилди. Бу тестлар ³омиладорликнинг илк бос±ичида пре ³амда латент темир тан±ислигини ани±лашга ёрдам беради.

Темирни умумий бириктирувчи хусусиятини ани±лаш ва трансферрин зардобини темир билан турлича т^oйиниш даражаси ±иёсий та³лил этилди. 70 ±оридаги икки к^oрсаткич орасидаги ми±дорий фар±лар ³омиладорлик феррокинетикасидаги трансферрин к^oрсаткичини ани±лаш му³им эканини исботлади.

Ёомиладорликнинг кечишидаги темир тан±ислиги турли феррокинетик к^oрсаткичлар ёрдамида ани±ланди. Ёомиладорликнинг учинчи ярмида к^oп ³олларда сидеропения кузатилади. Сидеропения ±ондаги трансферрин рецепторлари ми±дорига к^oра ани±ланади. 96 нафар аёлда ³омиладорликнинг кечишида темир метаболизми ани±ланди. Ёомиладор аёл организмидаги темирнинг функционал фонди маълум ^oзгаришларга учраши ани±ланди. Бу ноэфектив темир тан±ис эритропоезининг ^oсиши билан, темир за³ира фондининг й^o±ола бориши ³омиладорларда доимий ферокинетик мониторинг олиб бориш заруриятини тасди±лаб, пре- ³амда латент темир тан±ислигини ^oз ва±тида таш³ислашга имкон яратади. Ёомиладор аёл организмида темирнинг латент тан±ислигини ани±лашнинг эффеktiv усули ишлаб чи±илди. Бу усул ёрдамида ±он зардобидаги трансферрин ва ферритин, шунингдек, ±ондаги трансферрин рецепторларини ани±лаш имкони яратилди.

NEW APPROACHES FOR DIAGNOSIS MONITORING AND PROGNOSIS OF IRON DEFICIENCY STATES UNDER PREGNANCY

SUMMARY

The present investigation is devoted to the working out of new approaches for diagnosis, monitoring and prognosis of iron deficiency states under pregnancy. Immunoenzyme method for analysis of circulating transferrin receptors pool in blood and express-method quantity analysis of different isotransferrins pool in blood serum with different degree saturation by iron were worked out for purposes of ferrokinetic monitoring in pregnancy. These tests allow to discover the pre- and latent iron deficiency under early period of pregnancy.

Comparative investigation of two diagnostic indices – transferrin concentration and total iron binding capacity (TIBC) in special pools of serum with different degree saturation by iron was carried out. The definite quantitative disparity between these two ferrokinetic indexes was shown, the transferrin index is more useful for characteristic of ferrokinetic.

Frequency of iron deficiency under pregnancy by different ferrokinetic indexes was shown, in third trimester of pregnancy all women are with hyposideropenia by analysis of transferrin receptors level in blood. Among ferrokinetic indexes more informative in complex diagnosis of iron deficiency is transferrin receptors level in blood.

Metabolism of iron under pregnancy with different ferrokinetic indexes was studied in 96 pregnant women. The typical changes in all functional funds of iron organism of pregnant women was shown – rises of ineffective iron deficiency erythropoiesis, shortening of iron reserves. These changes indicate for necessity of constant ferrokinetic monitoring of pregnancy for the purpose of early diagnosis of pre- and latent iron deficiency.

Effective method of prognosis of developing of latent iron deficiency under pregnancy was worked out, based on analysis of sensitive markers of iron status in organism – transferrin and ferritin of blood serum and transferrin receptors level in blood.