

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

УДК:618.2-07:616.155.194

УМИДОВА НИГОРА НАБИЕВНА

**ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ У БЕРЕМЕННЫХ С
ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ**

5A510101 – Акушерство и гинекология

ДИССЕРТАЦИЯ

Для получения академической степени магистра

Научный руководитель : к.м.н., доц.
Саркисова Л.В.

БУХАРА – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение	5
ГЛАВА 1. Современные проблемы диагностики и лечения анемий беременных (обзор литературы)	
1.1 Актуальность проблемы анемий беременных (влияние анемии на течение беременности, родов и здоровье плода и новорожденного)	11
1.2. Влияние анемии на исход беременности и родов	13
1.3. Отказ от приема препаратов железа	20
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Дизайн исследования	25
2.2. Общая характеристика беременных женщин	25
2.3. Методы исследования	33
2.3.1. Количественное определение содержания гемоглобина в крови	33
2.3.2. Методы исследования феррокинетики	33
2.3.3. Методика определения концентрации железа в сыворотке крови	34
2.3.4. Определение ферритина в сыворотке крови	35
2.3.5. Ультразвуковые исследования плода	36
2.3.6. Допплерометрические исследования	37
2.3.7. Морфологическое исследование последов	37
2.3.8. Оценка состояния новорожденных и анализ заболеваемости	39
2.3.9. Статистическая обработка полученных данных.	40
ГЛАВА 3. Оценка эффективности антианемической терапии у беременных, страдающих анемией	
3.1. Результаты исследования некоторых показателей феррокинетики у беременных, страдающих анемией	42
3.2. Допплерометрия кровотока фето-плацентарного комплекса.	46
3.3. Оценка новорождённых по шкале Апгар.	47

3.4. Анализ гистологического исследования последов при Ж.Д.А. в зависимости от постнатального исхода.	48
3.5. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих анемией	51
3.6. Лечебно-диагностическая тактика при анемии у беременных в зависимости от степени тяжести.	60
Заключение	62
Выводы	65
Практические рекомендации	66
Список литературы	67

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Hb – гемоглобин

Ret - ретикулоциты

ДЖ - дефицит железа

ЖДА - железодефицитная анемия

ЖДЭ - железодефицитный эритропоэз

ЖКТ- желудочно кишечный тракт

НТЖ - насыщение трансферрина железом

НТЖ- нормальные транспорт железо

П Д Ф- продукты деградации фибриногена

ПОНРП - преждевременная отслойка нормальных расположенные плаценты

РчЭПО- реконбинантный человеческий эритропоэтин

СЖ - сывороточное железо

СФ - сывороточный ферритин

УГИ - урогенитальные инфекции

ЭГЗ - экстрагенитальные заболевание

ЭПО-эритропоэтин

Введение (аннотация магистерский диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Железодефицитная анемия представляет собой одну из серьезных медицинских проблем в силу своей частоты и распространенности. По данным ВОЗ (2013), насчитывается около 1 миллиарда человек, страдающих железодефицитным состоянием, это составляет 20% населения планеты. Из всех форм анемий, встречающихся при беременности, наиболее частой является железодефицитная (ЖДА), составляющая 80-95% всех анемий.¹

Исследования последних лет показывают, что по частоте, прямому и косвенному влиянию на материнскую и перинатальную смертность анемия все еще сохраняет значение для общественного здравоохранения во всем мире. При железодефицитной анемии увеличивается риск возникновения хронической фетоплацентарной недостаточности, которая обусловлена резким снижением уровня железа не только в материнской крови, но и в плаценте.²

У детей в раннем неонатальном периоде отмечается большая потеря массы тела и более медленное ее восстановление. Однако имеются лишь единичные сообщения о влиянии железодефицитной анемии у матери на характер изменений параметров фетоплацентарной системы в зависимости от степени выраженности дефицита железа. Этим и определяется необходимость проведения исследований, направленных на углубленное изучение особенностей ФПС при железодефицитной анемии, определение связи ее состояния с гематологическими показателями с целью профилактики перинатальных исходов.³

Тяжелая анемия является основной причиной и пусковым механизмом развития осложнений, приводящих к материнской смертности и перинатальной патологии.

1. Пересада О.А., Котова Г.С., Солонко И.И. Железодефицитная анемия при беременности // Медицинские новости - №2 2013. С. 78.
2. Боровкова Л.В., Волкова С.А., Воронина И.Д. Роль железодефицитной анемии в генезе плацентарной недостаточности // Патология беременности №4 2010 С. 34.
3. Артикходжаева Г.Ш. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у беременных // Medical express. - Ташкент, 2010. - №1. С. 28.

Среди умерших матерей ЖДА отмечается, преимущественно среднетяжелой (20%), тяжелая степени (60%) и крайне тяжелая степени анемии(20%). Отмечен большой удельный вес умерших матерей с анемией средней и тяжелой степени (55,7%), беременность и роды у которых в 7 % случаев осложнились патологической кровопотерей.

У беременных, страдающих анемией тяжелой степени, риск родов возрастает по мере снижения гемоглобина и углубления гипоксии органов и тканей в связи развитием профузных, гипо- и атонических кровотечений, тяжелых коагулопатий и послеродовых септических заболеваний.⁴

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это состояние, наиболее часто осложняющее течение беременности и возникающее в результате недостаточного удовлетворения повышенной потребности организма матери и плода в железе, необходимом для кроветворения.⁵

Железодефицитная анемия (ЖДА) является актуальной проблемой современного общества, поскольку затрагивает значительную часть населения мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 2 миллиарда человек (свыше 30% населения) страдают от анемии, преимущественно железодефицитной. Основные медицинские последствия включают неблагоприятный исход беременностей, нарушение физического и умственного развития детей, повышение заболеваемости и снижение трудоспособности.

Нормальный уровень гемоглобина не всегда свидетельствует о достаточных запасах железа в организме. Даже при отсутствии снижения показателей гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита, могут иметь место признаки прелатентного или латентного дефицита железа.

4. Ахмедова Д. Р., Курбанов Д. Д. Лечение железодефицитной анемии беременных с позиции микроэлементоза организма// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2010. N-3. С. 85-88 (Шифр Н9/2010/3).
5. Джаббарова Ю.К.Джуманиёзов К.А.Борба с железодефицитной анемией как профилактика акушерских кровотечений//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2.2019.С.28
6. Курбанов Д.Д., Ахмедова Д.Р. Особенности взаимосвязи микроэлементного состава воды и железодефицитной анемии беременных женщин //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 3.2010.С.38-44.

У 40-60% женщин детородного возраста еще до возникновения беременности имеется дефицит этого микроэлемента.

Наличие ЖДА, особенно до начала гестации, значительно увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность, синдром задержки развития плода наблюдается в 32% случаев, гипоксическая травма мозга плода – в 40%. Сочетание ЖДА и плацентарной недостаточности осложняет гестационный процесс в 20-40% наблюдений. ⁶

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы в Бухарском государственном медицинском институте.

Цель исследования: улучшить перинатальные исходы родов путём изучения показателей феррокинетики.

Задачи исследования:

исследовать характер изменений фетоплацентарной системы у пациенток с железодефицитной анемией в зависимости от степени ее выраженности;

проанализировать особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с железодефицитной анемией с учетом степени ее тяжести;

изучить особенности постнатальной адаптации и состояние адаптационно-компенсаторных механизмов у новорождённых матерей с железодефицитной анемией;

разработан комплексный алгоритм введения беременности у женщин с анемией.

Методы исследования:

клинико-лабораторные методы (общий анализ крови, железо, ферритин);

оценка состояния фетоплацентарной системы методом УЗИ плода, доплерографии;

изучение морфологии и гистологии плаценты.

Материалы исследования: обследовано 90 беременных, из них контрольную группу составили 15- здоровые беременные, 35 – беременных с анемией обследованных ретроспективно, поступившие в родильное отделение с родовой деятельностью и 40 - беременных с анемией, обследованных проспективно.

Научная новизна:

выявлена зависимость состояния фетоплацентарной системы, внутриутробного плода и перинатальных исходов от показателей, определяющих запасы железа в организме;

перинатальные исходы при железодефицитной анемии в процессе проводимой антианемической терапии в зависимости от степени течения анемии;

разработан комплексный алгоритм ведения железодефицитной анемии основанный на оценке риска развития перинатальных осложнений.

Практические результаты исследования.закljučаются в следующем:

использование предложенных лабораторных (общий анализ крови, ферритин, железо в сыворотке крови) а также ультразвукового, доплерометрического, морфологического исследований позволит снизить факторы риска возникновения фетоплацентарной недостаточности и улучшить перинатальные исходы.

Разработан и предложен в практику комплексный алгоритм введения беременности у женщин с анемией позволил предотвратить перинатальные осложнения.

Достоверность результатов исследования обосновывается правильностью применения в исследованиях современных, взаимодополняющих клинических, инструментальных, морфологических, статистических методов исследования, а также достаточностью клинического материала, обработкой статистическими методами материалов исследования, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных исследователей, подтверждением полученных результатов и выводов полномочными структурами. Кроме того все результаты основаны на принципах доказательной медицины.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Выявление факторов высокого риска по неблагоприятному перинатальному исходу у беременных с анемией различной степени тяжести позволит снизить риск возникновения фетоплацентарной недостаточности, улучшить перинатальные исходы.

Полученные результаты показателей обмена железа обследованных беременных свидетельствовали о том, что анемия у обследованных беременных является железодефицитной. Дефицит железа в депо и сыворотке крови прогрессировал по мере нарастания тяжести анемии и гестационного срока, что указывает на повышенные потребности материнского организма.

Внедрение результатов исследования. Полученные научные результаты позволили снизить риск возникновения фетоплацентарной недостаточности и улучшить перинатальные исходы.

Опубликованность результатов. По теме диссертации опубликованы 4 журнальные статьи, 1 тезис в республиканских журналах и сборниках, 1 учебно-методическая разработка. ⁷

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, обсуждения полученных

результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 70 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 3 рисунком и 12 таблицами . Библиографический указатель включает 60 литературных источников.

7. Саркисова Л.В., Умидова Н.Н. учебно-методическая разработка "хомиладор аёлларда темир танкислик анемияси" 2019 год.

**ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ.
ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).**

1.1. Актуальность проблемы анемии беременных (влияние анемии на течение беременности, родов и здоровье плода и новорожденного)

Основными критериями ЖДА являются снижение уровня гемоглобина и цветового показателя, отражающего содержание гемоглобина в эритроците. Морфологически определяется гипохромия, эритроцитов, микроцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз. Содержание ретикулоцитов в крови, как правило, остается в пределах нормы. Важное диагностическое значение имеют снижение уровня сывороточного железа и ферритина и повышение выше нормативных значений трансферрина и общей железосвязывающей способности сыворотки. В последнее время важное значение отводится определению уровня трансферриновых рецепторов в плазме крови, которые являются чувствительным индикатором степени тканевого дефицита железа [60.с-2; 21.с-1;].

Согласно рекомендации ВОЗ нижняя граница нормы концентрации гемоглобина для беременной снижена до 110 г/л (вне беременности – 120 г/л), гематокрита – до 33% (вне беременности – 36%). Лабораторные критерии: Помимо гемоглобина (Hb), как параметра функционального фонда, определяются другие гематологические показатели: количество эритроцитов (RBC) и гематокрит (Ht). Запасный фонд оценивается по уровню ферритина сыворотки (СФ), а железо–регуляторный – по эритрокинетическим показателям: эритропоэтин (ЭПО) и коэффициент адекватности продукции ЭПО[59.с-3; 20.с-1].

Тяжелая анемия является основной причиной и пусковым механизмом развития осложнений, приводящих к материнской смертности и перинатальной патологии. Среди умерших матерей ЖДА отмечается, преимущественно среднетяжелой (20%), тяжелая степени (60%) и крайне тяжелая степени анемии(20%). Отмечен большой удельный вес умерших матерей с анемией средней и тяжелой степени (55,7%), беременность и роды у которых в 7 % случаев осложнились патологической кровопотерей [17.с-1].

У беременных, страдающих анемией тяжелой степени, риск родов возрастает по мере снижения гемоглобина и углубления гипоксии органов и тканей в связи развитием профузных, гипо- и атонических кровотечений, тяжелых коагулопатий и послеродовых септических заболеваний [35.с-2] .

Железодефицитная анемия (ЖДА) – это состояние, наиболее часто осложняющее течение беременности и возникающее в результате недостаточного удовлетворения повышенной потребности организма матери и плода в железе, необходимом для кроветворения [36.с-2] .

Железодефицитная анемия (ЖДА) является актуальной проблемой современного общества, поскольку затрагивает значительную часть населения мира. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире 2 миллиарда человек (свыше 30% населения) страдают от анемии, преимущественно железодефицитной. Основные медицинские последствия включают неблагоприятный исход беременностей, нарушение физического и умственного развития детей, повышение заболеваемости и снижение трудоспособности [44.с-1].

Частота выявления ЖДА во время беременности зависит от триместра. Так, в I триместре она встречается редко, в 25% случаев. Во II триместре ЖДА выявляется в 60% случаев, чаще после 25-й недели беременности. В III триместре ЖДА встречается у 80% беременных.

Нормальный уровень гемоглобина не всегда свидетельствует о достаточных запасах железа в организме. Даже при отсутствии снижения показателей гемоглобина, количества эритроцитов и гематокрита, могут иметь место признаки прелатентного или латентного дефицита железа. У 40-60% женщин детородного возраста еще до возникновения беременности имеется дефицит этого микроэлемента.

Наличие ЖДА, особенно до начала гестации, значительно увеличивает перинатальную заболеваемость и смертность, синдром задержки развития плода наблюдается в 32% случаев, гипоксическая травма мозга плода – в 40%.

Сочетание ЖДА и плацентарной недостаточности осложняет гестационный процесс в 20-40% наблюдений [36.с-2;41.с-3;31.с-1].

1.2. Влияние анемии на исход беременности и родов.

Анемия в свою очередь отягощает течение беременности и родов. Дефицит железа и хроническая гипоксия отрицательно влияют на организм матери и плода. Гестационный период при ЖДА характеризуется риском развития следующих осложнений:

- Гипертензивные состояния - 32-45%
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты- 8-15%
- Дородовое излитие вод – 42-51%.
- Синдром задержки развития плода, внутриутробная гипоксия, дистресс плода – 45%.
- Затяжные роды – 25%.
- Гипотоническое кровотечение в третьем и раннем послеродовом периоде (после родоразрешения) -20- 25%.
- Коагулопатическое кровотечение – 5-10%.
- Субинволюция матки и лохиометра – 8-12%.
- Гнойно-септические послеродовые заболевания – 5-18%.
- Расхождение швов послеоперационной раны 3-10%.
- Гипогалактия
- Перинатальная патология: асфиксия, родовая травма, врожденный дефицит железа, анемия, иммунодефицит, риск инфицирования и развития мелены 60-100%.

С нарастанием степени тяжести анемии повышается риск гибели младенцев и детей от инфекционных заболеваний, нарушается психическое и умственное развитие ребенка, уменьшается физическая активность и трудоспособность взрослых [54].

Частота ПЭ у беременных с ЖДА составила 26,0%. При тяжелой анемии ХП диагностирован у 33,3% беременных, из них свыше 53,3%

приходится на долю женщин с Нв менее 50г/л. Частота ПЭ возрастает по мере снижения уровня гемоглобина: так, она составили 11,1% при Нв менее 70г/л , 14,5%- при Нв менее 60г/л и 30,0% - при Нв менее 50г/л [102]. Среди обследованных беременных женщин ПЭ сочеталась с анемией – в 47,5% [16]. Среднетяжелые и тяжелые степени тяжести хронической анемии, поздний гестоз, хронический пиелонефрит относят к наиболее частым предрасполагающих факторам риска развития ПОНРП. Так, ПОНРП у 39% беременных наблюдалась на фоне преэклампсии, которая у всех женщин протекала на фоне анемии [19].

С нарастанием тяжести ПЭ увеличивается частота выявления ЖДА – от 54% до 73,3% [55]. ЗВУР является осложнением ПЭ, которая в 40% случаев развиваются на фоне ЖДА [41]. В неблагоприятных экологических условиях Приаралья течение гестационного периода при ЖДА тяжёлой степени сопровождается высокой частотой осложнений: ПЭ отмечена у 30% первобеременных, из которых тяжёлые формы составили $\frac{1}{3}$ [5].

Осложнения беременности и родов находятся в прямой зависимости от степени тяжести анемии, а развитие их при III - IV степенях заболевания ставит под угрозу жизнь матери и плода. В случаях оперативного родоразрешения женщин с анемией возрастает степень операционного риска, увеличивается объем реанимационно- анестезиологической помощи. Часто возникающие шок и коллапс характеризуются быстротой развития и глубиной при сравнительно небольшой кровопотере и трудностью выведения больной из этого состояния [1].

По рекомендациям МЗ РУз анемию тяжелой степени следует считать противопоказанием к беременности и родам (1999). Однако, в практическом родовспоможении в акушерские комплексы продолжают поступать женщины с уровнем гемоглобина 70 - 30 г/л, нередко с преэклампсией и другой акушерской патологией, чаще всего это первобеременные, накануне родов или в родах, что ставит акушер-гинекологов в экстремальную ситуацию, требует четкости организации оказания высокоспециализированной акушерской,

гематологической, анестезиологическо-реанимационной и лабораторной помощи. Тяжелая анемия является основной причиной и пусковым механизмом развития осложнений, приводящих к материнской смертности и перинатальной патологии. Среди умерших матерей ЖДА отмечается преимущественно среднетяжелой (20%), тяжелой степени (60%) и крайне тяжелой степени (20%). Отмечен большой удельный вес умерших матерей с анемией среднетяжелой и тяжелой степени (55,7%), беременность и роды у которых в 2/3 случаев осложнились патологической кровопотерей [19].

У беременных, страдающих анемией тяжелой степени, риск родов возрастает по мере снижения гемоглобина и углубления гипоксии органов и тканей в связи развитием профузных, гипо- и атонических кровотечений, тяжелых коагулопатий и послеродовых септических заболеваний [39].

С целью предупреждения осложнений гестационного периода несомненно важным и первоочередным является лечение анемии и повышение уровня гемоглобина выше 90 г/л. Как отмечают большинство авторов, наиболее высокий риск представляют женщины с нелеченной анемией и поступающие в роды с НВ ниже 70 г/л. Для профилактики осложнений у такой категории беременных раньше рекомендовали глюкозо-витаминно-гормонально-кальциевый фон, гемотрансфузию крови. В настоящее время вместо трансфузии эр.массы накануне родов и в родах эффективно использование в/в инфузии феррофера (венофера), что позволяет избежать массивных кровопотерь, развития ДВС-синдрома, геморрагического шока, а также необходимости применения массивных гемотрансфузий в объеме 1 л и более, при котором чаще всего возникают гемотрансфузионные осложнения, синдром гомологичной крови, ОПН, ОППН и др. Для профилактики слабости родовой деятельности роды вести с в/в капельным введением окситоцина, а после отделения последа сразу производить ручное обследование полости матки [49].

За последние 10 лет пересмотрена тактика инфузионно-трансфузионной терапии при кровотечениях в акушерстве и предложены принципиально новые трансфузиологические подходы. Современная

трансфузионная тактика предусматривает отказ от использования цельной крови и переход к многокомпонентной терапии. Наряду с применением компонентной терапии использование растворов гидроксипропилированного крахмала, селективных и неселективных ингибиторов фибринолиза позволило реализовать органосохраняющую тактику при кровотечениях в акушерской практике. Основными причинами коагулопатического кровотечения у родильниц являются нарушения в системе гемостаза в виде развития ДВС синдрома с активацией фибринолиза. В процессе активации фибринолиза происходит последовательное асимметричное расщепление фибриногена и фибрина на низкомолекулярные фрагменты, получившие название продукты деградации фибриногена/фибрина (ПДФ). Обладая выраженным антикоагулянтным действием, образовавшиеся ПДФ, значительно усугубляют расстройства звеньев цепи гемостаза - формируется геморрагический синдром. Применение антифибринолитических средств позволяет ингибировать чрезмерную активацию фибринолитической системы, что значительно снижает кровоточивость тканей во время и после операции, в результате сокращается объём кровопотери и потребность в трансфузии донорских эритроцитов .[20].

Накоплен опыт использования ТК для специфической профилактики и лечения акушерских кровотечений у женщин:

- маточные кровотечения различного генеза, в том числе после родов и абортов
- третьи и более роды
- хронический ДВС-синдром, гестоз, аутоиммунные процессы
- клинические и анамнестические маркеры коагулопатий, состояние изокоагуляции
- использование антиагрегантов и ингибиторов тромбина во время беременности
- крупный плод, многоводие, многоплодие
- предлежание плаценты

- аборт и выкидыши в анамнезе
- беременность на фоне миомы матки.

С.И. Жук и соавт. с успехом использовали ТК у беременных в сроки 24-32 нед. при маточных кровотечениях, обусловленных предлежанием плаценты и частичной ПОНРП. ТК корректирует нарушения гемостаза, тем самым, оказывая гемостатический эффект, что позволяет пролонгировать беременность и профилактировать репродуктивные потери.

Показана эффективность использования ТК для профилактики развития кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах у женщин с многоплодной беременностью через 1-2 минуты после отделения и выделения последа внутривенно из расчета 10,0 мг/кг (0,5-0,7г) [15].

При патологических состояниях, таких как преждевременные роды, тяжелая преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром, жировая дистрофия печени, отслойка плаценты, антифосфолипидный синдром этот баланс может смещаться в сторону активации тканевых активаторов плазминогена (t-PA) с развитием гиперфибринолиза. В активацию системы протеолиза и фибринолиза свой вклад вносит развитие системной воспалительной реакции (СВР), характерной для осложненной беременности [25].

Кесарево сечение является операцией сопровождающейся значительной кровопотерей, в 1,5-2 раза превышающую по объему допустимую и в 2-3 раза таковую при физиологических родах. С увеличением числа кесаревых сечений возрастает частота повторного абдоминального родоразрешения. Каждая третья операция — это повторное кесарево сечение. Ее частыми осложнениями являются кровотечения, риск которых многократно выше, чем при самопроизвольных родах [29].

Появление антифибринолитического препарата транексамовой кислоты «Тремин» расширяет арсенал фармакологических мер, позволяющих снизить объём кровопотери и потребность в трансфузии донорских эритроцитов в акушерстве. Это определяет необходимость рутинного применения препаратов, предупреждающих гиперфибринолитическую активность крови не

только на фоне уже развившейся патологической или массивной кровопотери, но и профилактически. По мнению многих авторов, патогенетическое лечение коагулопатических акушерских кровотечений должно предварять хирургические методы лечения или быть их альтернативой [28, 1].

Основными методами лечения АБ являются: ферротерапия (пероральная и внутривенная), эритропозстимулирующие препараты (ЭСП) в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузии. Следует заметить, что в настоящее время не существует международного консенсуса по методам диагностики, лечения и профилактики АБ. В различных странах существуют собственные рекомендации, поэтому использование той или иной терапевтической опции широко варьирует. В Европе большинство акушер-гинекологов отдают предпочтение пероральным препаратам железа – 90% (68-98%) [34]. В Швеции 50% беременных женщин получают внутривенные препараты железа, тогда как в других европейских 40 странах, в среднем, 13%. В среднем, 2% (0-6%) беременных с анемией получают ЭСП в сочетании с ферротерапией и 3% (0-12%) – гемотрансфузии.

Идеальная схема применения пероральных препаратов железа не известна. На сегодняшний день нет убедительных данных о преимуществах ежедневного, еженедельного или интермиттирующего (2-3 раза в неделю) приема препарата. Обычно рекомендуемая ежедневная доза для лечения ЖДА у взрослых составляет 120-200 мг/сутки элементарного железа. Использование более высоких доз железа неоправданно из-за увеличения риска побочных явлений и возможных осложнений ферротерапии. При абсолютном ДЖ и более низкие дозы элементарного железа, ассоциированные с минимальным количеством побочных эффектов, могут быть эффективными для коррекции ЖДА [54, 50]. По мнению Ch. Breumann (2012) для лечения ЖДА беременных доза 80-160 мг элементарного железа в сутки является достаточной, чтобы обеспечить повышение Hb на 1,4 – 1,9 г/л/сутки [11]. Основным недостатком лечения пероральными препаратами солей железа является сравнительно высокая частота неблагоприятных побочных явлений (НПЯ), которая

достигает 20% по данным ЕНА и 35-59% по данным других источников [12,13]. Наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, диарея, запоры, боли в животе. Именно по этой причине лечение препаратами солей железа имеет самую низкую приверженность терапии. Только 36% беременных, которым была назначена пероральная ферротерапия, регулярно принимали препараты железа. Исследования, проведенные в Танзании и Индонезии, дали такие же результаты – 36-42%. Эти фактом можно объяснить неэффективность программы ВОЗ по снижению распространенности ЖДА в развивающихся странах с использованием пероральных препаратов железа [11].

Другим серьезным недостатком использования пероральных препаратов железа является резистентность к проводимой терапии, связанная с мультифакторным патогенезом АБ. О ней говорят в случае повышения Нв менее, чем на 10 г/л через 4 недели пероральной ферротерапии (или <10 г/л через 2 недели внутривенной ферротерапии) или отсутствия ретикулоцитарного криза. (повышение количества ретикулоцитов в 2 раза по сравнению с исходным). Наиболее частыми причинами резистентности к пероральной ферротерапии являются:

Нарушенное всасывание железа на фоне воспалительных и других заболеваний ЖКТ (H. pylori инфекция, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия и др.)

Другие железodefицитные синдромы (депонирование железа), развивающиеся на фоне системного воспалительного ответа, вследствие повышенной продукции гепцидина и связанной с ним пониженной абсорбцией железа в ЖКТ

1.3. Отказ от приема препаратов железа

Недостаточная доза препарата или прием железосодержащих средств с другими лекарствами и пищевыми продуктами, которые значительно снижают всасывание железа в ЖКТ (антациды, хинолоны, чай, кофе, соевые продукты, соли Zn и Mg)

Неконтролируемые кровотечения

Наследственные железодефицитные синдромы (IRIDA и другие)

Неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии.

Учитывая, что неудачи пероральной ферротерапии в большинстве случаев связаны либо с низкой толерантностью к лечению, либо с нарушением всасывания солей железа (II) в ЖКТ, безопасной и эффективной альтернативой пероральным препаратам железа является внутривенная ферротерапия.

Показаниями для внутривенной ферротерапии по данным Европейской гематологической ассоциации (ЕНА, 2009) являются [12]:

Случаи приобретенного или наследственного (IRIDA) снижения кишечной абсорбции железа и/или нарушенного выделения железа из макрофагов, другие ситуации, связанные с высоким уровнем гепцидина, 42 наиболее частой из которых является воспаление любого рода. В эту же группу входят случаи, когда кишечное всасывание железа невозможно, например, у пациентов после гастрэктомии или с *H. pylori* инфекцией.

Истинный тяжелый ДЖ вследствие продолжительных тяжелых кровотечений или из-за повышенной потребности в железе (беременность) или того и другого (послеродовая анемия).

Функциональный дефицит железа, в частности при применении эритропоэзстимулирующих агентов для коррекции анемии у пациентов с заболеваниями почек и раком.

Плохая переносимость или резистентность к пероральной терапии.

Применительно к беременности показаниями и необходимыми условиями для внутривенной ферротерапии ДЖ являются [10, с дополнениями]:

Плохая переносимость или резистентность к пероральной терапии (в течение 2-х недель)

Hb < 90-100 г/л

Подтвержденный дефицит железа (ФС < 20 мкг/л (< 50 мкг/л при повышенном СРБ), НТЖ < 16%)

II или III триместры беременности (о применении внутривенной ферротерапии в I триместре недостаточно данных)

Комбинированное использование с рчЭПО для профилактики функционального ДЖ

Исключение гемоглобинопатии и перегрузки железом (гемохроматозы)

Исключение острой бактериальной инфекции.

Назначение внутривенных препаратов железа беременным с нормальными показателями обмена железа противопоказано. Избыточные концентрации свободного железа в крови стимулируют образование гидроксид-радикалов, которые являются потенциальными токсинами и канцерогенами, подавляют иммунную защиту организма и повышают восприимчивость к инфекции.

Резистентность к внутривенной ферротерапии АБ может быть такой же высокой, как и при использовании пероральных препаратов железа. A. Krafft et al. (2009) из 59 беременных женщин с умеренной ЖДА получили ответ на внутривенную ферротерапию сахаратом железа только у 27 (45,8%) пациенток [60]. У остальных 32 беременных ответ на лечение удалось получить только после присоединения к ферротерапии рчЭПО. А в группе пациенток, которым сразу назначалась комбинированная терапия рчЭПО и сахаратом железа с самого начала отмечалась отчетливая положительная динамика концентрации .

Два факта являются обоснованием применения рчЭПО для лечения АБ: 1) установленный факт неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести анемии [6] и 2) ЭПО (эндогенный или экзогенный) практически не переходит через плаценту от матери к плоду и обратно [52,60,12,42].

С целью лечения анемии беременных у женщин с нормальной функцией почек первыми применили рчЭПО С. Breymann et al. [18]. У 8 из 11 женщин был получен быстрый эффект на введение препарата, выражающийся в росте

числа ретикулоцитов и повышении уровня Hb. В последующие годы в результате ряда исследований зарубежом и в России было показано, что применение рчЭПО в сочетании с препаратами железа приводит к достоверному увеличению содержания Hb, количества эритроцитов и к улучшению кислородтранспортной функции крови и является эффективным способом лечения анемий беременных и родильниц [1, 13, 17, 20, 60, 53, 43, 59]. Е.В. Климовской и соавт. была проведена сравнительная характеристика различных схем применения рчЭПО для лечения АБ [28]. У беременных, получавших рчЭПО в разовой дозе 100 МЕ/кг три раза в неделю подкожно в сочетании с препаратами железа, эффективность лечения была максимальной.

Эффективность рчЭПО терапии АБ, по-видимому, мало зависит от пути введения препаратов железа. Так эффективность рчЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа и эффективность лечения АБ в университетской клинике Цюриха, где использовались внутривенные препараты железа, оказалось практически одинаковой (76,5-85,7% и 72,7-80%, соответственно) [6, 28, 9, 48]. Объяснение этому мы видим в открытом недавно влиянии ЭПО на продукцию гепцидина. Даже однократная инъекция рчЭПО значительно снижает концентрацию сывороточного гепцидина в течение 24 часов [38, 34]. Этот эффект связан с образованием эритроферрона эритробластами костного мозга, которые увеличивают его продукцию под влиянием ЭПО. Эритроферрон, воздействуя на гепатоциты, снижает продукцию гепцидина [55]. При ЖДА концентрация гепцидина низкая, поэтому уровень абсорбции железа 45 высокий. В случае АХБ подобных АБ свойственная им повышенная концентрация гепцидина значительно снижается под воздействием рчЭПО, что обеспечивает хорошее всасывание пероральных препаратов железа. Тем не менее, современные внутривенные препараты железа имеют высокий профиль безопасности и обеспечивают более высокую комплаентность терапии по сравнению с пероральными препаратами железа.

Заключение. В настоящее время не существует международного консенсуса по диагностике и лечению АБ. В различных странах используются различные показания для того или иного способа лечения анемии у беременных женщин, в частности, применения внутривенных препаратов железа и рчЭПО. Россия одна из немногих стран, где разрешены эритропоэзстимулирующие препараты для лечения АБ. Российский клинический протокол по лечению железодефицитных состояний у беременных включает все известные терапевтические опции, применяемые для лечения АБ [8, 9]. Лечебно-диагностический протокол при АБ предложен Демиховым В.Г. и соавт. (2003, 2015) [6, 7]. Однако ни в том, ни в другом не указаны четкие критерии (предикторы), определяющие выбор терапевтической опции в конкретной клинической ситуации. Необоснованный выбор в пользу внутривенной или рчЭПО терапии, часто в условиях дефицита времени (третий триместр беременности), необходимого для оказания медицинской помощи беременной с анемией, в случае их неэффективности грозит существенными финансовыми потерями и риском серьезных неблагоприятных побочных явлений. Поиск предикторов эффективного ответа на терапию является важной задачей для обеспечения наиболее рациональной лечебно-диагностической тактики при АБ.

Выводы. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что большинство исследователей в понимании механизмов развития анемии придерживаются мнения, согласно которому основной причиной ее развития является ДЖ, развивающийся вследствие повышения потребности в железе во время беременности. Решение проблемы ЖДА сторонники этой точки зрения видят в повсеместной рутинной профилактике ДЖ, которую следует начинать за 2-3 месяца до зачатия и продолжать в течение всего гестационного и лактационного периодов. Эта теория многие десятилетия господствует и в отечественной, и в зарубежной акушерской практике. Однако, часто обнаруживаемая в процессе лечения беременных с анемией резистентность к ферротерапии, отсутствие серьезных успехов в снижении частоты ЖДА и

распространенности ДЖ в некоторых странах, где введена программа массовой ферропрофилактики, указывают, как минимум, на существование каких-либо еще патофизиологических механизмов развития рассматриваемой патологии. Диагностика ДЖ во время беременности представляет значительные трудности, связанные с гиперволемией и физиологическим усилением эритропоэза во второй половине гестационного периода. Это объясняет противоречивость данных различных исследователей о распространенности ДЖ у беременных женщин.

Имеющиеся трудности в диагностике и лечении значительно оживили в течение последних лет интерес исследователей к проблеме ЖДА. Этому также способствовало появление новых неинвазивных диагностических тестов (ЭПО, сТФР, СHr, НУРО) позволяющих дифференцировать основные нарушения эритропоэза. Внедрение методов оценки эндогенного ЭПО и адекватности продукции ЭПО степени анемии способствовало более глубокому пониманию механизмов нарушения эритропоэза при многих видах анемий. Предварительные данные о высокой эффективности рчЭПО в лечении беременных с анемией могут косвенно указывать на угнетение продукции ЭПО при данной патологии. Понимание патофизиологических процессов развития ЖДА позволило бы значительно улучшить эффективность ее лечения и профилактики.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

С целью изучения эпидемиологии железодефицитная анемия у беременных за период 2018-2021 г. на базе кафедры акушерства гинекология №1 Бухарского городского родильного комплекса проведен клиничко-анамнестический анализ 90 беременных женщин с анемией. Из них 35 женщин обследовано ретроспективно, 40-проспективно и 15- здоровые беременные. Для решения поставленных задач проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование беременных. Постнатальный исход новорожденных прослежен до выписки из стационара.

2.2. Общая характеристика беременных женщин

За период с 2018-2021г. нами обследовано 90 беременных, из них контрольную группу составили 15- здоровые беременные, 35 – беременных с анемией ретроспективно обследовано, поступавшие в родильное отделение с родовой деятельностью и 40 - беременных с анемией обследовано проспективно.

Под нашим наблюдением и обследованием находились 40 беременных с анемией, в возрасте 17-35 ($28\pm 0,1$) лет, состоявшие на учете в женских консультациях и проходившие лечение в отделении патологии беременных городского родильного комплекса №1г.Бухара.

Критериями отбора беременных в группы явились содержание гемоглобина 95 г/л и ниже, сывороточного железа 15 мкмоль/л и ниже, гестационный возраст 20 нед и более, отсутствие других заболеваний крови.

Основными жалобами беременных с анемией были общая слабость, быстрая утомляемость, одышка при легкой физической нагрузке, мелькание "мушек" перед глазами, головокружение, носовые кровотечения, нарушения сна и настроения без видимых причин, пониженный аппетит, ухудшение памяти.

В зависимости от вида антианемической терапии больные были разделены на 3 группы: контрольная группа 15- здоровые беременные и 35- беременные ретроспективная группа (получившие нерегулярное лечение) ; проспективная группа – 40 беременные,получала феррон 100 мг по 1-2 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев. до достижения нормального уровня гемоглобина в крови и Ферумлек (50 мг) 2мл внутримышечного инъекции при тяжелой анемии.

Распределение беременных в зависимости от степени тяжести анемии представлено в табл.2.1

Таблица 2.1

**Распределение беременных в зависимости от степени тяжести анемии
(M±m)**

Степень анемии (Hb г/л)	Проспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)	
	Абс	%	Абс	%
I ст (110 – 91)	13	32.5%	18	51.5%
II ст (90 – 71)	19	47.5%	10	28.5%
III ст (70 и ниже)	8	20%	7	20%

Возрастные характеристики обследованных женщин представлены в таблице 2.2

Таблица 2.2

Возрастная характеристика обследованных женщин

Степень анемии (Hb г/л)	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
17-20	14	35%	10	29%	6	40%
21-35	26	65%	25	71%	9	60%

Данные таблицы показывают, что женщины сравниваемых групп находились преимущественно в возрастном интервале 21-30 лет (60%), характеризующимся как активный репродуктивный возраст. Юных женщин и женщин позднего репродуктивного возраста во всех обследованных группах было минимальное количество, за исключением беременных основной группы, в которой юные беременные составили 35%, старшего возраста 5%.

Среди обследованных в группах преобладали повторнобеременные и повторнородящие женщины с наличием второй или третьей беременности, которые не отличались в достоверно значимых пределах.

Таблица 2.3

Исходы прежних беременностей у обследованных женщин

Заболевания	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Медицинские аборты	4	10%	10	28.5%	2	13%
Самопроизвольные выкидыши	2	5%	4	11.4%	1	6%
Неразвивающаяся беременность	2	5%	2	6%	1	6%
Аntenатальная гибель плода	1	2.5%	6	17%	-	-

Индекс здоровья обследованных женщин с учетом наличия соматических заболеваний был сравнительно удовлетворительным.

В акушерско-гинекологическом анамнезе имели женщины: мед.аборт – 4 женщины(10%), самопроизвольные выкидыши– 2 женщины (5%), неразвивающаяся беременность – 2 женщины(5%), антенатальная гибель плода- 1 (2.5%).

Как видно из табл 2.4, ведущее место во всех группах занимали ОРВИ и анемия, остальные соматические заболевания встречались у небольшого числа пациентов.

x000с

Таблица 2.4

Соматические заболевания в анамнезе у обследованных женщин

Заболевания	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	абс	%	абс	%	абс	%

Заболевания органов дыхания:						
Хронический тонзиллит	5	12.5	8	23%	6	40%
Хронический гайморит	7	17.5	5	14%	4	27%
Хронический бронхит	4	10%	3	8.5%	5	33%
ОРВИ	35	87.5%	28	80%	10	66%
Заболевания сердечнососудистой системы						
Гипертоническая болезнь	3	7.5%	6	7%	2	13%
Варикозная болезнь	6	15%	9	5%	3	20%
Заболевания почек						
Хронический пиелонефрит	10	25%	15	43%	2	13%
Заболевания крови:						
Анемия	40	100%	35	100%	-	-
Заболевания ЖКТ:						
Гастриты, колиты	15	37.5%	8	23%	4	27%
Хронический гепатит	6	15%	5	14%	3	20%
Патология обмена веществ:						
Заболевания щитовидной железы	19	47.5%	16	46%	9	60%
Ожирение	6	15%	10	26%	4	27%
Сахарный диабет	-	-	1	3%	-	-

Таблица 2. 5

Гинекологические заболевания в анамнезе у беременных с ЖДА

Заболевания	Проспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Миома матки	8	20%	6	17%	3	20%
Хронический аднексит	5	12.5%	8	23%	2	13%
Хронический метроэндометрит	4	10%	6	17%	3	20%
Кольпит	7	17.5%	7	20%	10	67%
Эрозия шейки матки	5	12.5%	16	46%	5	34%
Бесплодие	8	20%	10	28.5%	1	6%
Нарушение менструального цикла	10	25%	6	17%	4	26%
Эндометриоз	3	7.5%	5	14%	1	6%

Перенесенные гинекологические заболевания зарегистрированы у 35 женщин (87.5%), 55 женщин не указывали на имевшуюся в прошлом гинекологическую патологию.

Контингент рожениц был, подвергнут тщательному клиническому и лабораторному исследованию. В клиническое обследование входило изучение жалоб, жизненного, акушерского и гинекологического анамнеза с учётом заболеваний перенесенных до и во время данной беременности. Проводилось

общее, а также специальное акушерское исследование: наружная пальпация, аускультация плода, осмотр в зеркалах при дородовом разрыве околоплодных оболочек и излитии вод, влагалищное исследование, определение степени раскрытия шейки матки. Роженицам проводился общий анализ крови, мочи, выделений из цервикального канала, влагалища, уретры. Определяли групповую и резус-принадлежность крови, анализ крови на HBsAg, RW, по согласию женщины- на ВИЧ/СПИД.

Определяли также некоторые биохимические показатели периферической крови: общий белок, АЛТ, АСТ, коагулограмму. По показаниям проводили пробы по Зимницкому, Нечипоренко, снимали ЭКГ. Локализацию плаценты и размеры плода определяли путем УЗИ. Все беременные консультированы терапевтом.

Диагноз ЖДА выставляли на основании жалоб, анамнестических данных и клинических данных, а также содержания НВ, эритроцитов, цветового показателя и показателей обмена железа (сывороточное железо ОЖСС и ферритин). Степень тяжести анемии оценивали по классификации ВОЗ (1999)(табл 2.6).

Таблица 2. 6

Классификация анемии по степени тяжести

Степень тяжести	Гемоглобин (г/л)	Эритроциты(10x12/л)
I – легкая	110 – 91	3,6 - 3,2
II – средняя	90 – 71	3,2 - 3,0
III – тяжёлая	70 и ниже	3,0 – 1,5

Количественное определение содержания гемоглобина в крови проводилось гемоглобинцианидным методом а также проводилось методика определения концентрации железа в сыворотке крови, определение ферритина в сыворотке крови.

Полученные результаты показателей обмена железа обследованных беременных свидетельствовали о том, что анемия у обследованных

беременных является железодефицитной. Дефицит железа в депо и сыворотке крови прогрессировал по мере нарастания тяжести анемии и гестационного срока, что указывает на повышенные потребности материнского организма.

Уровень железа в сыворотке беременных группы сравнения к концу лечения достоверно не изменился по отношению к исходному. У пациенток основной группы содержание сывороточного железа к концу лечения достоверно возросло.

Установлено, что отличительной особенностью течения беременности являлось прогрессирование анемии легкой степени у каждой второй, развитие ПЭ и дородового излития вод у каждой третьей. Роды часто осложнялись кровотечением во время беременности (ПОНРП- 6,3%) и после родоразрешения (13,5%) и травмами мягких родовых путей (70%). Синдром задержки развития плода и рождение маловесных детей отмечался у 30% пациенток.

Полученные данные свидетельствовали, что анемия представляет собой фактор высокого риска развития осложнений беременности и родов, что продиктовало необходимость оптимизации комплексной терапии патологии на протяжении всего периода гестации, которое позволит предупредить осложненное течение беременности и родов и явится одной из мер антенатальной охраны плода.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Количественное определение содержания гемоглобина в крови.

Принцип метода. Гемоглобин крови при взаимодействии с железосинеродистым калием (красная кровяная соль) окисляется в метгемоглобин (гемиглобин) образующий с ацетонциангидрином гемиглобинцианид (цианметгемоглобин), интенсивность окраски которого пропорциональна концентрации гемоглобина в крови, измеряется фотометрически при длине волны 540 нм.

Проведение анализа. В пробирки вносили по 5 мл трансформирующего раствора, добавляли 0,02 мл крови (разведение в 251 раз), тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре (+18-25оС) в течение 20 мин, после чего измеряли величину оптической плотности опытных проб против холостой пробы при длине волны 540 нм в кювете с толщиной поглощающего свет слоя 10 нм.

Калибровочный раствор НВ обрабатывали также, как и пробу цельной крови. Окраска устойчива в течение часа. Концентрация НВ рассчитывали по формуле:

$$C = E_0 / E_k \times 120,$$

где С – концентрация НВ в опытной пробе, г/л;

E_0 – оптическая плотность опытной пробы, ед.

E_k – оптическая плотность калибровочной пробы, ед.;

120 – концентрация Нв в калибровочном растворе, г/л.

2.3.2. Методы исследования феррокинетики

Содержание железа в сыворотке крови анализировали при помощи коммерческого набора реактивов фирмы Ла Хема Био-Ла-Тест «Железо» (Чехия). Принцип метода основан на высвобождении железа из железосвязывающих белков сыворотки крови, восстановлении его до ферроформы (двухвалентного состояния), удаления денатурированных белков сыворотки крови центрифугированием, связывание свободного с

хромогеном, в качестве которого использовали бетофрентролин, при кислых значениях рН реакционной смеси, оптимальной для образования окрашенного комплекса, и измерении оптической плотности окрашенного раствора при 535 нм и расчёте содержания железа в исследуемой сыворотке по стандартному раствору, содержащему известное фиксированное количество железа.

2.3.3. Методика определения концентрации железа в сыворотке крови

Сыворотки крови при помощи дозатора в объёме 1 мл помещали в чистую стеклянную центрифужную пробирку и смешивали с 1 мл смеси для осаждения белков сыворотки крови (смесь тиогликолевой, трихлоруксусной и соляной кислот), интенсивно перемешивали и через 5 минут центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут. Прозрачный супернатант в объёме 1 мл дозатором переносили в чистую стеклянную центрифужную пробирку и добавляли 1 мл реактива на железобетофенантролин в пределах 2-60 минут измеряли оптическую плотность пробы и эталона против раствора сравнения в кварцевой кювете (длина светового пути 1см) на спектрофотометре СФ-26 при длине волны 535 нм. Эталонный раствор представлял собой смесь 0,5 мл маточного раствора эталона, содержащего 17,9 мкмоль/л железа и 0,5 мл смеси для осаждения белков. По оптической плотности пробы (А) и эталонного раствора (Б) рассчитывали содержание железа (С) в мкмоль/л по формуле:

$$C = \frac{A}{B} \cdot 17,9, \text{ где}$$

А - оптическая плотность пробы,

Б - оптическая плотность эталона.

Содержание железа в сыворотке крови в норме у женщин составляет - 11,5-30,0 мкмоль/л.

2.3.4. Определение ферритина в сыворотке крови

Уровень ферритина в сыворотке крови анализировали иммуноферментным методом как описано А.А.Буглановым и др.(1988).

Иммуноферментный анализ ферритина в сыворотке крови проводили по принципу «сэндвич» на твердой фазе, используя сенсibilизированные антиферритиновыми антителами, растворенными в 0,05 М карбонат-бикарбонатном буфере рН 9,6, полистероловые планшеты. Для сенсibilизации поверхности лунок полистероловых планшет использовали антитела в концентрации 30мгк/мл в карбонат-бикарбонатном буфере. В каждую лунку вносили 0,1мл раствора антител и инкубировали в течение 1 часа при 37⁰ и 18 часов при +4⁰С, после чего растворы из лунок удаляли дозатором и трижды отмывали дистиллированной водой, затем физиологическим раствором рН 7,2 с добавлением неионного детергента тритона X-100 в конечной концентрации 0,05%. После этого в лунки вносили равные аликвоты 0,2% раствора бычьего сывороточного альбумина в физиологическом растворе и инкубировали 5 часов при +4⁰С для блокирования свободных сайтов связывания. После инкубации лунки освобождали и вносили в них исследуемые сыворотки и растворы стандартных концентраций ферритина в объеме 100мкл, инкубировали 2 часа при 37⁰С, растворы удаляли, лунки промывали как указано выше. Затем в лунки вносили рабочий раствор конъюгата, инкубировали, промывали и вносили по 0,1мл свежеприготовленного субстрата о-фенилендиамина в концентрации 1мг/ мл в 0,1М цитратном буфере рН 5,0 с добавлением перекиси водорода в

конечной концентрации 0,01%. После 30-минутной экспозиции реакцию останавливали, закисляя реакционную среду добавлением 0,05мл 1 М соляной кислоты. Учет результатов реакции проводили на спектрофотометре при рабочей длине волны 492 нм. Количество ферритина в исследуемых сыворотках определяли по калибровочной кривой, построенной для стандартных растворов этого белка.

2.3.5. Ультразвуковые исследования плода

Ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени проводили по общепринятой методике на ультразвуковом аппарате Mindrey D 6600 с использованием конвексного датчика частотой 5,0 МГц.

Всем беременным проведено комплексное ультразвуковое исследование, включающее фетометрию, цервикометрию, плацентометрию, определение объема околоплодных вод, а так же биофизическую активность плода. По данным ультразвукового исследования оценивали положение и предлежание плода, а также следующие биофизические параметры: частоту и тип дыхательных движений, двигательную активность и мышечный тонус плода, объем околоплодных вод и степень зрелости плаценты. При проведении фетометрии определяли бипариетальный, лобно-затылочный размер, окружность головы, грудной клетки и живота, длину бедра, большеберцовой кости и плеча. Совершенствование диагностики гипоксии плода и плацентарной недостаточности на ранних стадиях их развития является важной основой профилактики тяжелых перинатальных осложнений. Большое клиническое значение в современной акушерской практике имеет изучение состояния кровообращения в сосудах матки и плода, поскольку гемодинамические нарушения в единой функциональной системе «мать–плацента–плод» являются определяющими в патогенезе многих осложнений беременности.



Рис.2.1. Ультразвуковые исследования плода

2.3.6. Допплерометрические исследования.

Допплерометрия проводилась на аппарате VIVO – SSD 4000 (Китай) с использованием конвексного датчика частотой 5,0 МГц в цветном и энергетическом режиме эхо - сигнала по общепринятой методике в одинаковое время суток после еды. Оценивался уголнезависимый параметр скоростей кровотока в артерии пуповины, нисходящем отделе аорты плода и обеих маточных артерий - систоло - диастолическое отношение (СДО). Оценка индексов кровотока проводилась как при скрининговом, при поступлении беременных в стационар, так и динамическом обследовании. Интерпретацию результатов оценки состояния плода проводили ретроспективно на основании постнатального исхода. Применение цветного доплеровского картирования позволило визуализировать и провести изучение кривых скоростей кровотока плода в артериальном протоке, венозном протоке, легочных артериях, а так же в периферических сосудах легких.

2.3.7. Морфологическое исследование последов.

Морфологическое исследование последов проведено у всех рожениц. Макроскопически оценивали размеры последа, его массу, цвет, наличие кальцинатов, кровоизлияний, особенности прикрепления пуповины, ее длину.

Гистологическое исследование проводили после предварительного окрашивания гематоксилином и эозином по методу Ван-Гизона. Микроскопию осуществляли с помощью прибора Axioskop 40 («Zeiss», Germany). Макроскопическое исследование проводили на нефиксированных плацентах. Изучению подвергали все части последа - оценивали длину пуповины и число сосудов, наличие узлов (ложных, истинных), характер прикрепления к плаценте, проводили осмотр и оценку плодных оболочек. Состояние компенсации органа определяли по весу плаценты, рассчитывали плодоплацентарный индекс (ППИ). Оценивали состояние органа на разрезе, осуществляли осмотр материнской и плодовой поверхностей.

Для гистологического исследования забирали не менее 10 кусочков плаценты 1 см из разных (центральных и периферических) участков диска, пуповины. После медленной разморозки, в течение суток, последа осматривались, отсекались оболочки и пуповина, плацента взвешивалась отдельно. После макроскопии плацента укладывалась плодной поверхностью вниз, и проводились параллельные разрезы, через 1 см, которые осматривали для констатации межворсинчатых кровоизлияний, участков уплотнения и инфарктов. Затем вырезали 8-10 кусочков из различных отделов плаценты (края, центральная зона, субхориальная и суббазальные участки), кусочки выбирали случайным подходом, либо в зонах явной макропатологии. Из пуповины вырезали 3 сегмента (плодный, центральный и плацентарный), а также макроскопические очаги патологии, а из плодных оболочек - длинная полоса шириной 1 см, которая скручивалась в спираль. Всего исследовали 12-15 кусочков из одного последа. В дальнейшем, кусочки дважды фиксировали в нейтральном формалине и заливали парафином. Срезы толщиной 5-7 микрон окрашивались гематоксилином и эозином.

Последующее гистологическое изучение последа проводили в 2 этапа: первый заключался в общем описании и подтверждении макроочагов патологии (варикозные узлы пуповины, межворсинчатые кровоизлияния и т.д.); Для светооптического гистологического исследования материал фиксировали в 10% растворе формалина с буфером фосфата. Время фиксации 1 сутки.

В ходе исследования на базе Бухарского научного филиала экстренной и неотложной помощи выполнено 30 гистологических и патологоанатомических исследований последов с последующим сравнительным анализом полученных результатов с постнатальным исходом.



Рис.2.2. Морфологические исследование послета и децидуальной ткани.

2.3.8. Оценка состояния новорожденных и анализ заболеваемости.

Оценку состояния новорожденных проводили с момента рождения. По показаниям проводили реанимационные мероприятия сразу после рождения с последующим наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Состояние новорожденного оценивали по следующим критериям:

1. Антропометрические параметры.

Соответствие антропометрических данных новорожденного его гестационному возрасту, определяли по системе перцентильных кривых (А.В.Мазурин, И.М.Воронцов. Пропедевтика детских болезней. 2-е издание. Санкт-Петербург. 2000г.).

2. Оценка состояния новорожденного по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минуте после рождения.

3. Структура заболеваемости новорождённых.

3.1. Патология респираторной функции.

- 3.1.1.Транзиторное тахипноэ.
- 3.1.2.Синдром дыхательных расстройств лёгкой и тяжёлой степени.
- 3.2.Врождённая инфекция.
- 3.2.1.Внутриутробная пневмония.
- 3.2.2.Генерализованная инфекция.
- 3.3.Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС.
- 3.4.Асфиксия новорожденного лёгкой, средней/тяжёлой степени.

2.3.9. Статистическая обработка полученных данных.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета стандартных программ Statistica v.6.0. на базе PC Pentium IV. Программа предназначена для статистической обработки медицинского материала с группами малой выборки и использования количественных и качественных параметров.Для статистического анализа были использованы следующие методы. 1) Проверка нормальности распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. 2) Для оценки критерия значимости в независимых группах представленных непараметрическими ранговыми величинами, использовали U-тест Mann-Whitney 3) Для групп, представленных параметрическими величинами использовался t - тест Student 4) Оценка корреляционной зависимости для непараметрических, ранговых величин проводили по методу Spearman (R), а для параметрических по методу Pearson (r). Доля пропущенных значений составила менее

Выводы. У беременных с железодефицитной анемией наблюдается высокая частота изменений фетоплацентарной системы, проявляющаяся нарушением структуры и толщины плаценты , отставанием показателей фетометрии от гестационных норма,нарушением кровотока в системе мать-плацента-плод и снижением адаптации плода .

ГЛАВА 3

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИАНЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ, СТРАДАЮЩИХ АНЕМИЕЙ

3.1. Результаты исследования некоторых показателей феррокинетики у беременных, страдающих анемией.

Некоторые показатели феррокинетики изучены у 40 беременной по триместрам гестационного периода с учетом степени тяжести анемии. Беременные были в возрасте от 17 до 35 лет. Анемия I степени отмечалась у 13, II степени тяжести – у 19 и III степени- у 8 беременных. Полученные результаты сравнивали 35 - ретроспективно (получившие нерегулярные лечение) . Анемия I степени была у 18, II степени тяжести – у 10 и III степени—у7 беременных.

Содержание ферритина также снижается с $23,21 \pm 1,85$ нг/мл до $17,30 \pm 0,87$ нг/мл во II триместре ($P < 0,05$) и до $16,49 \pm 0,46$ нг/мл ($P < 0,001$) в III триместре гестации.

Таблица 3.1

Показатели обмена железа в динамике гестации у беременных с анемией
I степени.

Срок гестации	n	Показатели феррокинетики	
		Железо, мкмоль/л	Ферритин, нг/мл
Здоровые беременные	15	$13,50 \pm 0,30$	$30,0 \pm 1,10$
I триместр	5	$10,21 \pm 0,22$	$23,21 \pm 1,85$
P		$< 0,05$	$< 0,05$
II триместр	4	$8,80 \pm 0,14^*$	$17,30 \pm 0,87^*$
P		$< 0,05$	$< 0,05$
III триместр	4	$8,10 \pm 0,09^*$	$16,49 \pm 0,46^*$
P		$< 0,05$	$< 0,05$

Примечание: *- P<0,05, достоверно по отношению к данным I триместра

Полученные результаты свидетельствуют о том, что анемия у обследованных беременных является железодефицитной. Дефицит железа в депо и сыворотке крови прогрессирует по мере нарастания гестационного срока, что указывает на повышенные потребности материнского организма. У беременных, страдающих анемией средней степени тяжести, из числа изучаемых показателей феррокинетики достоверно было повышено содержание ферритина (P<0,001), а уровень Fe тенденцию к снижению по отношению аналогичных показателей I группы.

Таблица 3.2

Показатели обмена железа в динамике гестации у беременных с анемией II степени.

Беременные	n	Показатели феррокинетики	
		Железо, мкмоль/л	Ферритин, нг/мл
Здоровые беременные	1 5	13,5±0,3	30,0±1,1
Анемия II степени II триместр	1 1	8,58±0,46 [○]	14,7±1,38* [○]
P		<0,05	<0,05
Анемия II степени III триместр	8	7,84±0,39* [○]	13,1±1,22* [○]
P		<0,05	<0,05

Примечание Р – достоверно по сравнению с данными здоровых беременных, * - достоверно по отношению к данным анемии легкой степени II триместр (P<0,05), ^o - достоверно по отношению к данным анемии легкой степени III триместр (P<0,05)

Таким образом, у беременных, страдающих анемией легкой степени в динамике гестационного периода происходит прогрессивное снижение содержания железа в депо и в сыворотке крови.

Наихудшие показатели феррокинетики отмечаются у беременных с анемией тяжелой степени тяжести (табл. 3.3), указывающие на срыв компенсаторных возможностей кроветворной системы.

Таблица 3.3

Показатели обмена железа в динамике гестации у беременных с анемией III степени.

Беременные	n	Показатели феррокинетики		
		Железо, мкмоль/л	Ферритин, нг/мл	
Здоровые беременные	15	13,5±0,3	30,0±1,1	
Анемия II степени II триместр	3	7,88±0,46 ^o	12,7±1,38* ^o	
Р		<0,05	<0,05	<0,05
Анемия II степени III триместр	5	6,84±0,39* ^o	5,57±0,40* ^o	10,1±1,22* ^o
Р		<0,05	<0,05	<0,05

Примечание: Р – достоверно по сравнению с данными здоровых беременных, * - достоверно по отношению к данным анемии легкой степени II триместр (P<0,05), ^o - достоверно по отношению к данным анемии легкой степени III триместр (P<0,05)

Все вышеуказанное свидетельствует о том, что анемия у изучаемого контингента беременных носит железодефицитный характер.

Показатели обмена железа у беременных страдающих анемией

Группа Обследованных	Гемоглобин, г/л	Железо, мкмоль/л
Здоровые беременные n- 15	123,0±1,4	12,4±1,2
Анемия I ст		
До лечения	103,0±1,6	10,35±1,0
После лечения	113,0±1,8	16,7±1,4
	P<0,001	P<0,001
Анемия II ст		
До лечения	85,0±1,8	9,6±1,4
После лечения	103,0±4,7	15,2±1,8
	P<0,001	P<0,005
Анемия III ст		
До лечения	60,0±5,0	9,2±4,4
После лечения	93,0±87	11,0±3,5
	P<0,001	

3.2. Допплерометрия кровотока фето-плацентарного комплекса.

Нами изучены доплерометрические параметры основных сосудов плодового и плацентарного кровотока, а так же в артерии пуповины.

При анализе показателей доплерометрии в артерии пуповины и аорте плода мы не получили достоверных различий измеряемых угленезависимых параметров в проспективная группа ($p > 0,05$). Однако, резистентность средней мозговой артерии у беременных с Ж.Д.А. легкой степени была достоверно ниже, чем у беременных с Ж.Д.А. средней и тяжелой степени целом.

Выявлена достоверная разница кровотока в маточной артерии при Ж.Д.А. легкой, средней и тяжелой степени. Результаты доплерометрических параметров кровотока представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5.

Сравнительная оценка параметров кровотока в основных сосудах фето-плацентарного комплекса.

Параметр кровотока		I ст.	II и III ст.	Контрольная группа (n=15)
Артерия пуповины	АП-1	$2,70 \pm 0,4$	$2,64 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,3$
	АП-2	$2,62 \pm 0,2$	$2,54 \pm 0,1$	$2,65 \pm 0,3$
Аорта плода		$4,6 \pm 0,1$	$4,77 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,2$
Средняя мозговая артерия		$3,1 \pm 0,09$	$3,6 \pm 0,4$	$3 \pm 0,1$
Маточная артерия		$1,8 \pm 0,12^{**}$	$1,44 \pm 0,03$	$2,2 \pm 0,1$

* $p < 0,05$ - по сравнению с подгруппой А, госпитализированных в ОРИТ.

** $p < 0,05$ - по сравнению с контрольной группой.

3.3. Оценка новорождённых по шкале Апгар.

Таблица 3.6.

Клинические группы	n	Оценка по шкале Апгар	
		1-я минута	5-я минута
проспектив	40	7,9±0,1*	8,7±0,3*
ретроспектив	50	5,5±0,3	6,5±0,5
Здоровые беременные	15	8,7±0,3*	9,7±0,3*

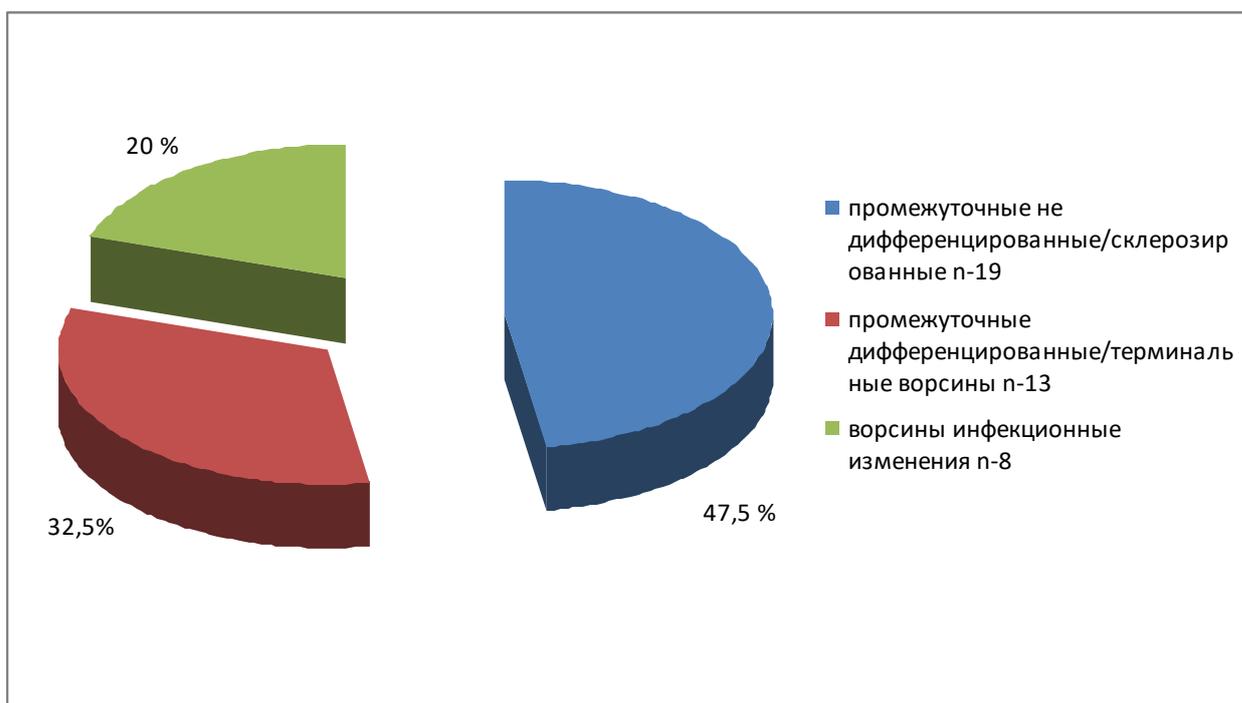
$p < 0,05$ при сравнении с основными группами 1-го и 2-го этапа

3.4. Анализ гистологического исследования последов при Ж.Д.А. в зависимости от постнатального исхода.

Гистологическое исследование плацент недоношенных новорожденных заслуживает отдельного рассмотрения, так как данное исследование позволяет предположить причины неблагоприятного постнатального исхода и является «золотым стандартом» для постановки диагноза хориоамнионит и инфекционного поражения плаценты в целом.

Анализ гистологического обследования последов проведено у 40 беременных, в том числе во всех случаях госпитализации новорождённых в ОРИТ (n=8). На рисунке 3.1 представлена преимущественная гистологическая картина плацент при Ж.Д.А.

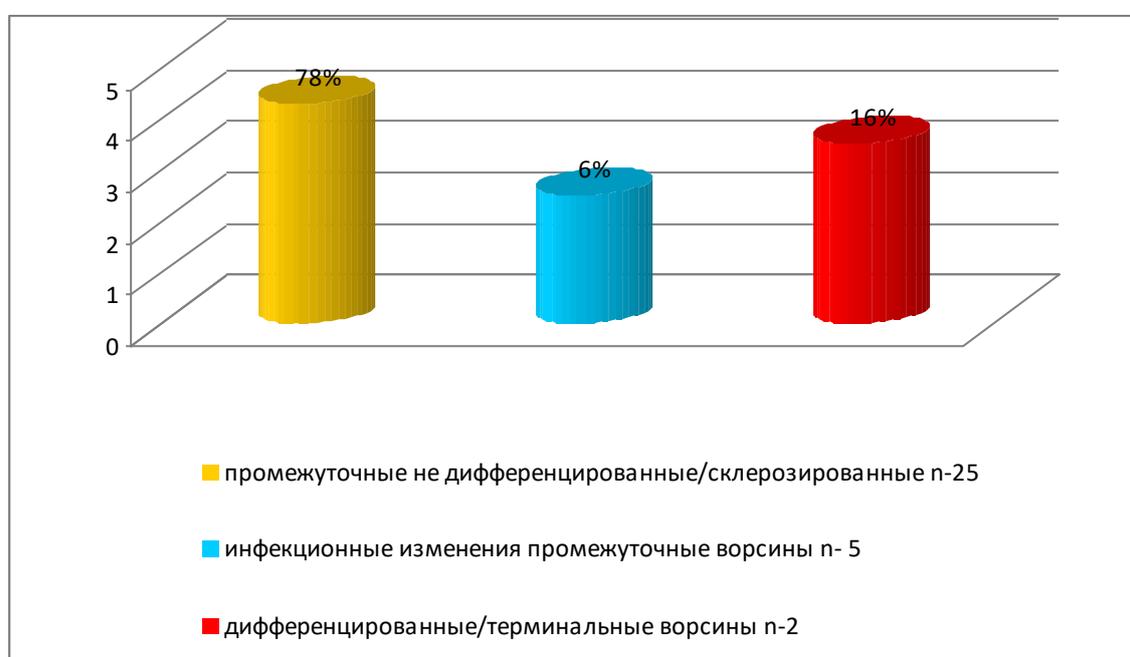
Рисунок 3.1.



Гистологическая картина изменений плаценты при Ж.Д.А. легкой и средней степени (n=32).

В большинстве случаев Ж.Д.А. при исследовании последов выявлены патологические изменения, являющиеся морфологическими критериями плацентарной недостаточности в виде компенсаторного роста промежуточных недифференцированных ворсин, наличия хаотичных склерозированных ворсин и, в меньшей степени, кальцификатов и фибриноида составивших, с учетом наличия комбинированных изменений 32.5% (n=13). Преимущественные изменения плаценты инфекционного генеза в виде децидуита, базального и центрального интервиллизита, амнионита и хориодецидуита, в сочетании с кальцификатами и фибриноидом имели место у 47.5% новорождённых при ПР (n=19). На рисунках 3.2 и 3.3 представлена преимущественная гистологическая картина плацент в группах новорождённых госпитализированных в ОРИТ и условно здоровых.

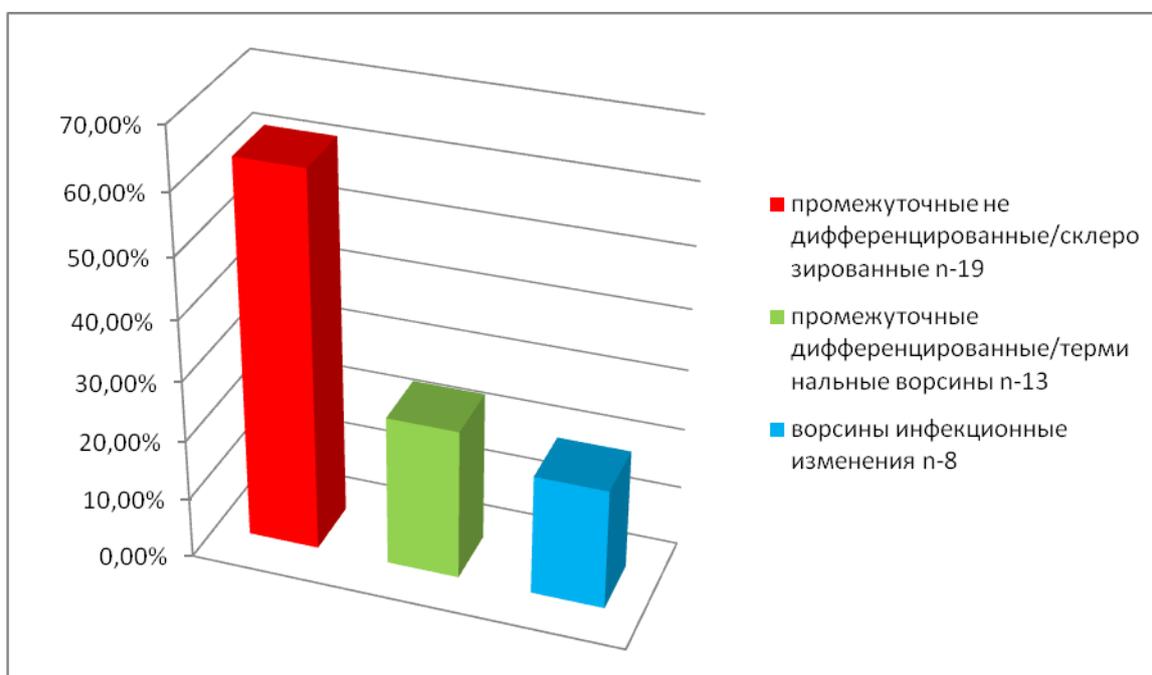
Рисунок 3.2.



Гистологическая картина изменений плаценты госпитализированных в ОРИТ при Ж.Д.А. тяжелой степени (n=8).

В случаях госпитализации новорождённых в ОРИТ преобладали инфекционные и инволютивно-дистрофические изменения плаценты, в том числе варианты диспластического развития ворсин. Инфекционное поражение плаценты выявлено в 25% случаях (n=2), при этом наличие распространенного фибриноида и кальцификаты в сочетании с инфекционным поражением плацент наблюдалось у 20 % (n=1), госпитализированных в ОРИТ новорожденных.

Рисунок 3.3.



3.5. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих анемией

Проведен проспективный анализ 40 женщин, страдающих анемией в сравнении с группой 50 ретроспективно (получившие нерегулярное лечение).

Таблица 3.7.

Распределение здоровых рожениц и страдающих ЖДА по паритету

Число беременностей	Проспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первородящих	28	70%	10	28.5%	9	60%
Повторнородящих	12	30%	25	71.5%	6	40%

Примечание: *- $P < 0,05$, разность достоверна по отношению аналогичного показателя практически здоровых бер.

По паритету группы были идентичны (табл.3.7).

Первородящих было в группе контроля 33 (66%), а в группе сравнения – 20 (57%), повторнородящих -5 (33%) и 15 (43%) соответственно. Разница не достигает достоверных различий ($P > 0,05$).

Таблица 3.8.

Акушерский анамнез у страдающих ЖДА и здоровых женщин.

Исход беременностей	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс	%	Абс	%
Аборты	6	15%	14	40%	3	20%
Преждевременные роды	12	30%	18	51.5%	2	13.3%
Роды через естественные родовые пути	34	85%	28	80%	14	93.3%
Кесарево сечение	6	15%	7	17.5%	1	6.7%
Перинатальные потери	1	2.5%	3	7.5%	-	-

Примечание: *- $P < 0,05$, разность достоверна по отношению аналогичного показателя практически здоровых беременных.

Из данных таблицы 3.8. следует, что у здоровых повторнородящих акушерский анамнез был отягощен абортами у 0% , в то время как в группе сравнения аналогичный показатель составил 14% и отмечались такие осложнения, как преждевременные роды у 10 (20%), кесарево сечение по поводу тяжелой преэклампсии – у 7 (20%) , перинатальные потери – у 2 (5%).

Частота и характер осложнений беременности представлены в табл. 3.9.

Таблица 3.9.

Частота и характер осложнений беременности у здоровых женщин и страдающих ЖДА

Осложнения	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Угроза прерывания	13	32.5%	15	43%	2	13.3%
ОРВИ	14	35%	20	57%	4	27%
Анемия	40	100%	35	100%	-	-
I степени	13	32.5%	18	51.5%	-	-
II степени	19	47.5%	10	28.5%	-	-
III степени	8	20%	7	20%	-	-
Преэклампсия	14	35%	10	28.5%	1	3%
Крупный плод	5	12.5%	8	23%	3	8.6%
Тазовое предлежание	6	15%	3	8.6%	-	-
Рубец на матке	10	25%	7	20%	1	3%
СЗРП	-	-	2	5.7%	-	-

Примечание: *- $P < 0,05$, разность достоверна по отношению аналогичного показателя практически здоровых беременных.

Как следует из табл.3.9. данная беременность осложнялась угрозой прерывания одинаково часто в обеих группах беременных-20,0% и 15,0% ($P>0,05$).

ОРВИ во 2 половине беременности чаще отмечалась у здоровых беременных и составила 27%, в группе сравнения это осложнение имело место лишь у 10 женщины (28%). Анемия беременных встретилась у 5 (33%) здоровых женщин, а во 2-ой группе отмечалась хроническая ЖДА у всех 100,0% беременных, причем преимущественно средней степени тяжести - у 34%, легкая степень – 43% и тяжелая степень также, у 23% беременных.

Преэклампсия легкой степени в контрольной группе осложнила беременность у 1 (6%) женщины, а в группе сравнения преэклампсия тяжелой степени диагностирована у 11 (31%) беременных ($P<0,05$).

Таблица 3.10.

Частота и характер осложнений родов и оперативных вмешательств и

пособий у женщин, страдающих ЖДА

Осложнения родов	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%				
Дородовой разрыв оболочек	15	37.5%	22	63%	2	13.3%
ПОНРП	5	12.5%	8	23%	1	7%
Преждевременные роды	12	30%	18	51.5%	2	13.3%
Клинически узкий таз	7	17.5%	-	-	1	7%
Дефект плаценты	25	62.5%	18	51.4%	2	13.3%
Травмы родовых путей	6	15%	11	31.4%	1	7%
Кровотечения в раннем послеродовом периоде	10	25%	14	40%	1	7%
Родостимуляция	9	22.5%	13	37%	-	-
Кесарево сечение	10	25%	7	20%	1	7%
Экстирпация матки	1	2.5%	3	7.5%	-	-
Ручное обследование матки	3	7.5%	15	43%	2	13.3%
Эпизиотомия	-	-	4	11.4%	-	-

Примечание: *- $P < 0,05$, разность достоверна по отношению аналогичного показателя практически здоровых беременных.

Анализ частоты и характера осложнений родов и оперативных вмешательств и пособий (табл.3.10.) показал, что у здоровых беременных отмечались такие осложнения родов, как дефект плаценты - у 2 (13%) и гипотоническое кровотечение после родов – у 6 (6%).

В группе сравнения преждевременные роды составили 28,5%, чаще достоверно роды осложнялись дородовым разрывом оболочек – у 8 (23%), ПОНРП – у 5 (14%) и гипотоническим кровотечением – у 12(34%).

У беременных с ЖДА (табл.3.10) отмечается высокая частота оперативных вмешательств, таких как кесарево сечение – у 10 (25,0%), экстирпация матки – у 1 (2.5%), ручное обследование матки – у 3 (7.5%).

Нами также проведен клинический анализ исхода беременности и родов у 35 женщин, страдающих ЖДА, в зависимости от степени анемии (табл.3.10). При обследовании был установлен хронический пиелонефрит у 13,3% беременных с анемией I степени, 43% с анемией II степени и у 40% женщин с анемией тяжелой степени. ПЭ в 2 раза чаще развивалось при анемии III степени ($30,0 \pm 10,2\%$), чем при анемии II ($15,0 \pm 8,0\%$) и в 4,5 раз чаще, чем при анемии легкой степени ($6,7 \pm 4,5\%$, $p < 0,05$).

Среди осложнений родов имело место в 18,8% случаев дородовое излитие вод, которое в 3,5 раза чаще встречалось при анемии тяжелой степени, ПОНРП в 3 раза и кровотечения в раннем послеродовом периоде – в 4,5 раза чаще по сравнению с аналогичными показателями беременных с анемией легкой степени. Как свидетельствуют наши данные, анемия отрицательно влияет на развитие плода: 17,5% новорожденных имели сниженную массу тела, видимо, это обусловлено частотой развития ПЭ (13,7%) и тяжестью анемии, обусловившей фетоплацентарную недостаточность.

Таким образом, отличительной особенностью течения беременности является зависимость частоты, развития ПЭ, СЗРП, дородового излития вод, ПОНРП и кровотечений от степени тяжести анемии.

Синдром задержки развития плода и рождение маловесных детей отмечается у 30% пациенток.

Полученные данные свидетельствуют, что анемия представляет собой фактор высокого риска развития осложнений беременности и родов, что диктует необходимость оптимизации комплексной терапии патологии на

протяжении всего периода гестации и позволит предупредить осложненное течение беременности и родов, явится одной из мер антенатальной охраны плода.

Таблица 3.11.

Осложнения беременности и родов у нелеченных женщин, страдающих анемией

Осложнение беременности и родов	Анемия I ст. n=18		Анемия II ст. n=10		Анемия III ст. n=7	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Преэклампсия	1	5.6%	3	30%	6	85%
Угроза преждевременных родов	4	22%	6	60%	5	71%
Преждевременные роды	3	16.7%	8	80%	7	100%
Дородовой разрыв плодных оболочек	3	16.7%	6	60%	6	85%
Слабость родовых сил	3	16.7%	2	20%	3	43%
ПОНРП	2	11%	3	30%	3	43%
Дефект плаценты	2	11%	9	90%	7	100%
Кровотечение в раннем послеродовом периоде	1	5.6%	7	70%	6	85%

Примечание: *- P<0,05

Сведения о новорожденных от матерей, страдавших ЖДА представлены в табл.3.12.

Таблица 3.12

Сведения о новорожденных от матерей, страдавших ЖДА

Данные о новорожденных	Перспективная группа (n=40)		Ретроспективная группа (n=35)		Контрольная группа (n=15)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Пол:						
Мужской	23	57.5%	12	34,2 %	8	53%
Женский	17	42.5%	23	6,6%	7	47%
Масса тела, г						
До 2500	11	27.5%	14	40%	2	13%
2500-3999	33	82.5%	15	43%	10	66,7 %
4000 и более	4	10%	6	17%	3	20%
Асфиксия тяжелой степени	10	25%	15	43%	-	-
Антенальная смерть	1	2,5%	6	17%	-	-
Ранняя неонатальная смерть	1	2,5%	2	5,7%	-	-
Перевод в отделение патологии новорожденных	8	20%	10	28,5 %	-	-

Примечание: *- $P < 0,05$, разность достоверна по отношению аналогичного показателя практически здоровых беременных

Из представленных в табл. 3.12 данных следует, что в обеих группах дети не отличались по полу. В группе здоровых беременных не было случаев рождения маловесных детей, все новорожденные были доношенными. В группе сравнения дети массой тела до 2500г составили 36% (18 новорожденных), из них недоношенных было 10(20%) и с признаками гипотрофии – 8 (16%).

В группе сравнения в асфиксии тяжелой степени родились 8 (16%), мертвыми -2 (4%), умерли в первые 7 суток жизни – 2 (4%), переведены на второй этап выхаживания 6(11.4%) новорожденных. Перинатальные потери составили 10% .

Таким образом, анализ полученных данных позволяют заключить, что при железодефицитной анемии у каждой пятой беременной женщины возникают такие тяжелые осложнения, угрожающие жизни матери и плода, как кровотечения во время беременности (ПОНРП- 10%) и после родоразрешения (50%),особенно при тяжелой степени заболевания. Эти данные свидетельствуют о необходимости совершенствования антианемической терапии у беременных и проведения профилактических мероприятий по предупреждению массивных кровопотерь в родах.

3.6. Лечебно-диагностическая тактика при анемии у беременных в зависимости от степени тяжести.

Учитывая высокий удельный вес ЖДА у беременных, при уровне Hb – 90-110 г/л в I и III триместрах и 90 – 105 г/л во втором триместре и отсутствии заболеваний у беременной (гестационный пиелонефрит, УГИ и другие) анемия может предположительно считаться железодефицитной и следует начать пероральную ферротерапию. В зависимости от результатов лабораторного обследования и ответа на ферротерапию дальнейшая тактика определяется согласно разработанному нами алгоритму диагностики и лечения ЖДА.

Для лечения ЖДА назначаются пероральные препараты железа из расчета 120-160 мг элементарного железа в сутки.

Через 2-3 недели с момента начала терапии препаратами железа следует ожидать увеличения уровня Hb не менее чем на 10 г/л, повышения Hct не менее чем на 3%, повышения количества Rct в 2 раза по сравнению с исходным (ретикулоцитарный криз).

Отсутствие ретикулоцитарного криза через 2 недели ферротерапии свидетельствует о резистентности к лечению препаратами железа причиной которой могут быть:

- Ошибочный диагноз ЖДА
- Отказ женщины от приема препаратов железа
- Наличие латентных или протекающих стертой форме сопутствующих заболеваний, острые инфекции, гестационный пиелонефрит, УГИ и другие
- Недостаточная доза препарата, употребление железосодержащих препаратов с другими лекарствами, способными значительно снизить абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте (антациды, злоупотребление чаем или кофе).
- Неконтролируемые кровотечения
- Синдром нарушенного всасывания железа

У беременных женщин с ЖДА на фоне инфекции до начала лечения препаратами железа рекомендуется противовоспалительная терапия, которая позволяет устранить патологическое влияние избытка.

Показаниями для парентеральной терапии препаратами железа являются:

1. Непереносимость пероральных препаратов железа (тошнота, рвота, запоры, поносы)
2. Синдром нарушенного всасывания железа (синдром мальабсорбции, энтериты, болезнь Крона)
3. Необходимость в ферротерапии во время обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки
4. Хронические кровопотери, превышающие поступление железа в виде оральных препаратов

Лечение анемий беременных следует проводить до достижения уровня $Hb=110-120$ г/л. Затем рекомендуется перейти на профилактическую дозу железа 30 мг/сутки (60 мг/сутки при многоплодной беременности) per os.

- железodefицитная анемия I ст
- феррон (железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс эквивалентный железо III) 100 мг по 1 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев и железа. II ст
- феррон (железа (III) гидроксид полимальтозный комплекс эквивалентный железо III) 100 мг по 2 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев и железа. III ст
- железа (III) гидроксид полимальтозат (Феррум Лек) внутримышечного введения : 2 мл (50 мг железа) 1 раз в день до достижения нормального уровня гемоглобина.

Выводы. Беременность и роды у пациенток с железodefицитной анемией в большинстве случаев носят осложнённый характер: угроза невынашивания в 2 раза, преэклампсия и аномалии родовой деятельности в 1,5 раза, средняя кровопотеря в 1,3 раза чаще наблюдаются, чем у пациенток не страдающих железodefицитной анемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Центрально-Азиатском регионе ЖДА отнесена к разряду краевых патологий, учитывая частоту ее выявления среди практически всех слоев населения, особенно, в так называемых группах риска, к которым относятся дети, подростки, женщины детородного возраста, особенно беременные и кормящие. ЖДА является проблемой человека, семьи, государства, его мощи и экономики, а также будущности населения и кадрового потенциала . Распространенность ЖДА в Узбекистане среди беременных и женщин репродуктивного возраста достигает 60-90%, а среди умерших матерей – 97-98% .

В связи с широкой распространенностью ЖДА в регионе Центральной Азии, включая Республику Узбекистан, появилась возможность большого выбора препаратов железа для лечения анемии. Наилучшими и высокоэффективными оказались парентеральные препараты трехвалентного железа. Этим обусловлена актуальность изучения влияния Феррум Лек на показатели красной крови и железа при различной степени тяжести анемии. В повседневной практической деятельности продолжает оставаться актуальным оказание акушерской помощи роженицам, поступающим с нелеченной анемией и представляющих группу высокого риска на развитие кровотечений, угрожающих жизни. В связи с вышеуказанным является перспективным и реальным дальнейшее совершенствование оказания специализированной медицинской помощи беременным женщинам, страдающим анемией.

Мы поставили перед собой цель: Улучшить перинатальные исходы родов путём изучения показателей феррокинетики.

В 2018-2021 гг. нами обследованы 90 беременные с анемией, из них 50 – нелеченные, поступавшие в родильные отделения с родовой деятельностью и 40 – получившие лечение в отделении патологии беременных.

Под нашим наблюдением и обследованием находились 40 беременные с анемией, в возрасте 17-35 ($21 \pm 0,1$) лет, состоявшие на учете в женских

консультациях и проходившие лечение в отделении патологии беременных родильного комплекса №1 г.Бухара.

Критериями отбора беременных в группы явились содержание гемоглобина 95 г/л и ниже, сывороточного железа 15 мкмоль/л и ниже, гестационный возраст 20 нед и более, отсутствие других заболеваний крови.

Контингент рожениц был, подвергнут тщательному клиническому и лабораторному исследованию. Диагноз ЖДА выставляли на основании жалоб, анамнестических данных и клинических данных, а также содержания НВ, эритроцитов, цветового показателя и показателей обмена железа (сывороточное железо и ферритин). Степень тяжести анемии оценивали по классификации ВОЗ (1999).

В зависимости от вида антианемической терапии больные были разделены на 2 группы: группа сравнения – 50 беременные ретроспективно (получившие нерегулярное лечение) ; основная группа – 40 беременные, получала феррон 100 мг по 1-2 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев. до достижения нормального уровня гемоглобина в крови и Ферумлек (50 мг) 2мл внутримышечного инъекции при тяжелой анемии.

Показанием ферротерапии в течение предшествующих 2-4 недель и уровень Нв<90 г/л.

Полученные результаты показателей обмена железа обследованных беременных свидетельствовали о том, что анемия у обследованных беременных является железодефицитной. Дефицит железа в депо и сыворотке крови прогрессировал по мере нарастания тяжести анемии и гестационного срока, что указывает на повышенные потребности материнского организма.

Уровень железа в сыворотке беременных группы сравнения к концу лечения достоверно не изменился по отношению к исходному. У пациенток основной группы содержание сывороточного железа к концу лечения достоверно возросло.

Установлено, что отличительной особенностью течения беременности являлось прогрессирование анемии легкой степени у каждой второй, развитие

ПЭ и дородового излития вод у каждой третьей. Роды часто осложнялись кровотечением во время беременности (ПОНРП- 6,3%) и после родоразрешения (13,5%) и травмами мягких родовых путей (70%). Синдром задержки развития плода и рождение маловесных детей отмечался у 30% пациенток.

Полученные данные свидетельствовали, что анемия представляет собой фактор высокого риска развития осложнений беременности и родов, что продиктовало необходимость оптимизации комплексной терапии патологии на протяжении всего периода гестации, которое позволит предупредить осложненное течение беременности и родов и явится одной из мер антенатальной охраны плода.

ВЫВОДЫ

1. У беременных с железодефицитной анемией наблюдается высокая частота изменений фетоплацентарной системы, проявляющаяся нарушением структуры и толщины плаценты, отставанием показателей фетометрии от гестационных норм, нарушением кровотока в системе мать-плацента-плод и снижением адаптации плода.
2. Беременность и роды у пациенток с железодефицитной анемией в большинстве случаев носят осложнённый характер: угроза невынашивания в 2 раза, преэклампсия и аномалии родовой деятельности в 1,5 раза, средняя кровопотеря в 1,3 раза чаще наблюдаются, чем у пациенток не страдающих железодефицитной анемией.
3. Негативное влияние железодефицитной анемии во время беременности на состояние детей при рождении и постнатальную адаптацию новорождённого зависит от тяжести анемии: в асфиксии рождается каждый десятый ребенок пациенток с анемией лёгкой степени, и каждый шестой с анемией средней степени тяжести.
4. Разработан комплексный алгоритм ведения железодефицитной анемии основанный на оценке риска развития перинатальных осложнений. При легкой степени анемии феррон 100 мг по 1 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев. до достижения нормального уровня гемоглобина в крови, при средней степени анемии феррон 100 мг по 2 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев. до достижения нормального уровня гемоглобина в крови и Ферумлек (50 мг) 2мл внутримышечного инъекции при тяжелой анемии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При легкой степени анемии необходимо назначить феррон 100 мг по 1 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев, при средней степени анемии феррон 100 мг по 2 капсуле ежедневно в течение 2-3 месяцев. до достижения нормального уровня гемоглобина в крови и Ферумлек (50 мг)- 2мл внутримышечно в виде инъекции при тяжелой анемии.
2. В процессе проводимой антианемической терапии необходимо определять не только показатели «красной» крови и феррокинетики, но и проводить динамическое ультразвуковое и доплерометрическое исследование.
3. Разработанный алгоритм лечения ЖДА рекомендуется для широкого внедрения в клиническую практику как позволяющий значительно улучшить эффективность оказания специализированной медицинской помощи беременным, страдающим анемией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. Арутюнян А.В. Отчет о проведении открытого проспективного рандомизированного сравнительного исследования эффективности и безопасности транексамовой кислоты (Транексам, ООО «МИР-ФАРМ») при абдоминальном родоразрешении беременных группы высокого риска развития кровотечения. Санкт-Петербург, 2015.- с.13.
2. Амонов И.И. Взаимосвязи микроэлементного состояния крови и плаценты у беременных страдающих железодефицитной анемией//Педиатрия 2013.
3. Апресян С.В., Арутюнян А.С., Крижановская А.Н., Тамаркин М.Б. Особенности течения беременности и родов у женщин с анемией// Вестник РУДН №9 2010.
4. Артикходжаева Г.Ш. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у беременных// Medical express. - Ташкент, 2010. - №1. - С. 28-
5. Арчегова Э.Г., Болиева Л.З. Регионарные аспекты профилактики и лечения анемии беременных: Фармокоэпидемиологическое исследование// Вестник РУДН №2 2016.
6. Асадов..Д.А., Нажмитдинов А.М., Сабилов Д.М. Скрининг, профилактика и лечение железодефицитной анемии. Клиническое руководство.-Ташкент-2010.-С.7-22
7. Атаджанян А.С. Анемия у беременных. Клинико-патогенетические подходы к ведению беременности// Теория и практика №5 2017.
8. Ахмедова Д. Р., Курбанов Д. Д. Лечение железодефицитной анемии беременных с позиции микроэлементоза организма// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2010. - N3. - С. 85-88 (Шифр Н9/2010/3).
9. Ахмедова Д.Р. Особенности микроэлементного статуса у беременных с железодефицитной анемией жительниц караулбазарного района Бухарской области. //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 4.2018.
10. Ахмедова Д.Р., Курбанов Д.Д. Лечение железодефицитной анемии беременных с позиции микроэлементоза организма//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 1.2017.
11. Ахмедова Д.Р., Курбанов Д.Д. Анализ клинического течения беременности у женщин с железодефицитной анемией// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 3-4 (I)2018.
12. Баев О. Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных: обзор// Акушерство и гинекология. - М., 2012. - №8/1. - С. 78-83.
13. Бахрамов С. М. О достижениях в изучении важных аспектов распространенных форм анемии в Узбекистане за последнее двадцатилетие// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2011. - N2-3. - С. 26-27 (Шифр Н9/2011/2-3)
14. Белопухов В.М., Иванова Т.В., Хасанов Р.Ш., Фахрутдинов И.А., Цышевский В.Г. Транексамовая кислота в профилактике и коррекции

гемореологических нарушений: Учебно-методическое пособие для врачей. Казань 2010.-с.24.

15. Белоцерковцева Л.Д., Буданов П. В. Проблемы эффективности терапии железодефицитной анемии у беременных// Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - М., 2012. - №3. - С. 80-84.
16. Бобров С.А., Репина М. А., Клиценко О. А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин// Журнал акушерства и женских болезней. - Санкт-Петербург, 2011. - №3. - С. 49-55.
17. Боровкова Л.В., Волкова С.А., Воронина И.Д. Роль железодефицитная анемии в генезе плацентарной недостаточности // Патология беременности №4 2010.
18. Буш.В.В.,НажмитдиноваМ.А.,ШайховаМ.А.Изучение феррокинетических показателей в функциональной системе мать – плод//Национальная модель охраны здоровья матери и ребёнка в Узбекистане ”здоровая мать-здоровый ребёнок”.
19. Виноградова М.А., Фёдорова Т.А..Железодефицитная анемия во время беременности-профилактика и лечение //медицинский совет №9 2015.
20. Вноградова М.А.,Федорова Т.А.,Рогачевский О.В. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности//Новости гинекология 7-2015.
21. ВырхистюкЮ.В.,ИльенкоЛ.И., Шалина Р.И., Сичинова Л.Г., Карагонова Е.Я., Плеханова Е.Р., Лебедев Е.В., Спридонов Д.С..Железодефицитная анемия у беременных принципы лечения и профилактика// лечебное дело 1.2017.
22. Демихов В.Г., Климовская Е.В., Мирон И.М. и др. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий в акушерской практике: сравнительная характеристика эффективности различных доз//Гинекология, 2010.-№6, т.12.
23. ДеревцовВ.В.,ИвановД.О.,КозловаЛ.В. Последствия анемий беременных у новорожденных рожденных с задержкой с задержкой роста плода//Российский вестник перинатологии и педиатрии 4-2016.
24. Джаббарова Ю.К. Джуманиёзов К.А.Борба с железодефицитной анемией как профилактика акушерских кровотечений//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2.2019.
25. Джаббарова Ю.К., Исмоилова Ш.Т.Особенности течения беременности и исход родов у городских жительниц страдающих железодефицитной анемией//Узбекистон тиббиёт журнали 5-2018.
26. Джаббарова Ю.К., Маликова Г.Б. Железодефицитная анемия в акушерстве и гинекологии: Методические рекомендации.- Ташкент., 2011.- 27с.
27. Джаббарова Ю.К.,Шаропова Х. Профилактика коагулопатических кровотечений у беременных с железодефицитной анемией. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 4.2012.

28. Джаббарова Ю.К.Безопасное лечение железодефицитной анемии тяжелой степени в акушерско-гинекологической практике. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 2.2015.
29. Джаббарова Ю.К.Исмилова Ш.Т.Частота преэклампсии и исход родов у сельских жительниц страдающих железодефицитной анемией// Вестник ТАШКЕНТ №4 2018.
30. Джаббарова Ю.К.Совершенствование ведения беременных страдающих железодефицитной анемией//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 3.2013-В.
31. Докуева Р., Тютюнник В.,Балушкина А. Использование активатора рецепторов эритропоэтина у беременных//.Врач 8-2013.
32. Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В. Торшин И.Ю., Гоголева И.В., Волков А.Ю. Громова О.А.Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемии//Гинекологии акушерство и перинатологии.13-2014.
33. Козинец Г., В. Высоцкий Железодефицитные анемии у женщин: Конспект врача // Медицинская газета. - М., 2012. - №92 (7 декабря). - С. 8-9
34. Коноводова Е. Н.,Бурлев В. А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц// Акушерство и гинекология. - М., 2012. - №1. - С. 137-142.
35. Коноводова Е. Н.Латентный дефицит железа у беременных: обзор / Коноводова Е. Н., Бурлев В. А., Тютюнник В. Л., Якунина Н. А. // Российский вестник акушера-гинеколога. - М., 2012. - №2. - С. 41-46.
36. Коноводова Е.Н., Бурлев В. А., Шмаков Р. Г. Профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц // Лечащий врач. - Москва, 2010. - №3. - С. 33-36.
37. Коноводова Е.Н.Лечение дефицита железа у родильниц рекомбинантным эритропоэтином / Коноводова Е. Н., Бурлев В. А. [и др.] // Акушерство и гинекология. - Москва, 2010. - №3. - С. 35-38.
38. Короткова Н.А., Прилепская В.Н..Анемия беременных принципы современной терапии//медицинский совет 2015.
39. Курбанов Д.Д., Ахмедова Д.Р. Особенности взаимосвязи микроэлементного состава воды и железодефицитной анемии беременных женщин //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 3.2010.
40. Курбонов Д.Д.,Алиева Т.М.,Рахманова Д.Р.Особенности микроэлементного состава сыворотки пуповиной крови новорожденных родившихся у женщин с хроническим пиелонефритом и железодефицитной анемией.// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.2016.
41. Курьимбаева Б.К..Анемия беременных//Экология и гигиена №1.2011.
42. Лебедев В.А., Пашков В.М.. Патогенез и терапия железодефицитной анемии беременных // 2011.
43. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц // Медицинская технология. М.: Медэкспресс Пресс, 2010.

44. Мирзаева Д.Б., Анализ акушерских исходов у женщин с железодефицитной анемией// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.1-2017.
45. Мурашко Л.Е., Кандидова И.Е., Кравченко Н.Ф. Лечение тяжелой анемии у беременных реципиенток почечного трансплантата с использованием рекомбинантного эритропоэтина// Акушерство и гинекология", 2011.- №8.- С.32/
46. Осипчук Д.О., Беломестнов Р., Куликов А.Б. Клинические рекомендации по диагностике терапии и профилактике железодефицитных состояний у беременных и родильниц//Гинекология 3-2013.
47. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоз, эритропозин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. Москва, "ГЭОТАР-Медиа", 2011.
48. Пересада О.А., Котова Г.С., Солонко И.И. Железодефицитная анемия при беременности// медицинские новости- №2 2013.
49. Петрухин В.А., Мельников А.П., Будикина Т.С., Гришин В.Л. Возможности лечения железодефицитной анемии беременных в третьем триместре беременности// Акушерство и гинекология 5-2014.
50. Рахманов У.М. Состояние иммунного статуса у первобеременных женщин с железодефицитной анемией в III триместре. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 3.2018.
51. Рахманова Р.Т., Зайцева О.Е., Шигаев Н.И., Биккинина Г.М., Громакова Л.С., Мак А.Ф., Сютова. Железодефицитная анемия и беременность// №2 2012.
52. Рухляда Н.Н., Пахомов А.А., Брень А.К., Санина М.С., Бирюкова Е.И. Перспективы применения транексама и опыт его использования в лечении urgentных негравидарных метроррагий // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010, № 6, с.58-67.
53. Саттарова К.А. Антианемическая терапия беременных-этап профилактики кровотечений в родах// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.1-2017.
54. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология)// Разрешение (серия АА №0000151) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС №2010/003 от 18.01.2010 г. М.: Мед Эксперт Пресс, 2010.– 28с.
55. Тастанова Г.Е. Морфологические особенности плаценты женщин при железодефицитной анемии.// Морфология 4-2010.
56. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Лечение диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера гинеколога // Акушерство и гинекология 4-2015
57. Турсункулова М.Э., Султанов С.Н. Анемия тяжелой степени как фактор развития акушерских осложнений// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья.1-2019.

58. Шмаров Д.А., Крехнов Б.В., Блбулян А.К., Козинец Г.И., Стабильность клеточного состава крови плода в норме и при железодефицитной анемии//Гематология7-2013.
59. Юсупбаев Р.Б., Умарова Г.М., Зуб А.А. Лечение и профилактика железодефицитной анемии у рожениц и родильниц// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 3.2013-А
60. Юсупбаев Р.Б. Эффективность применения тотальной диффузной дозы космофера при операции кесарева сечения у беременных с сердечно-сосудистой патологией// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья 3.2018.