Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии

Допускается к защите

заведующая кафедрой

*\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* д.м.н., проф. Ниаури Д.А.

*(подпись)*

*«\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_г*

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА**

**на тему:**

ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ

ВНУТРИВЕННОЙ ФЕРРОТЕРАПИИ У БЕРЕМЕННЫХ

ПРИ АНЕМИИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Выполнила студентка группы 12.С04-м (604)

Юсенко Софья Руслановна

Научный руководитель:

д.м.н., проф. Мозговая Елена Витальевна

Санкт-Петербург

2018 год

# ОГЛАВЛЕНИЕ

[**ОГЛАВЛЕНИЕ** 2](#_Toc514801018)

[**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ** 4](#_Toc514801019)

[**ВВЕДЕНИЕ** 5](#_Toc514801020)

[*Актуальность темы* 5](#_Toc514801021)

[*Цель и задачи исследования* 7](#_Toc514801022)

[**ГЛАВА I** 8](#_Toc514801023)

[Метаболизм железа в организме 8](#_Toc514801024)

[*Роль железа в организме* 8](#_Toc514801025)

[*Поступление железа* 9](#_Toc514801026)

[*Транспорт железа* 11](#_Toc514801027)

[*Депонирование железа* 12](#_Toc514801028)

[*Эритропоэз* 13](#_Toc514801029)

[*Повторное использование железа* 14](#_Toc514801030)

[*Функции железа в организме* 14](#_Toc514801031)

[*Гепсидин - основной регулирующий фактор метаболизма железа* 15](#_Toc514801032)

[Анемии различной этиологии 17](#_Toc514801033)

[*Общие сведения об анемиях* 17](#_Toc514801034)

[*Железодефицитная анемия* 18](#_Toc514801035)

[*Анемия хронических заболеваний* 20](#_Toc514801036)

[Физиологические изменения крови и гемопоэза в организме женщины во время беременности 23](#_Toc514801037)

[Особенности проявления и течения анемии у женщин во время беременности, родов и послеродового периода и для новорождённого 25](#_Toc514801038)

[Современные подходы к лечению анемий различной этиологии 29](#_Toc514801039)

[*Основные принципы проведения терапии, виды препаратов и осложнения терапии* 29](#_Toc514801040)

[*Энтеральный путь применения препаратов* 30](#_Toc514801041)

[*Внутривенный путь введения препаратов* 31](#_Toc514801042)

[*Внутримышечный путь введения препаратов* 33](#_Toc514801043)

[*Краткая характеристика основных внутривенных препаратов железа* 33](#_Toc514801044)

[*Принципы оценки эффетивности терапии* 37](#_Toc514801045)

[Особенности лечения и профилактики анемий у беременных 38](#_Toc514801046)

[**ГЛАВА II** 41](#_Toc514801047)

[Материалы и методы 41](#_Toc514801048)

[*Материалы исследования* 41](#_Toc514801049)

[*Методы исследования* 46](#_Toc514801050)

[**ГЛАВА III** 48](#_Toc514801051)

[Результаты 48](#_Toc514801052)

[*Оценка эффективности терапии препаратами железа в течение беременности* 48](#_Toc514801053)

[*Оценка течения родов* 59](#_Toc514801054)

[*Оценка состояния новорождённых* 62](#_Toc514801055)

[Обсуждение результатов 64](#_Toc514801056)

[**ЗАКЛЮЧЕНИЕ** 69](#_Toc514801057)

[**ВЫВОДЫ** 71](#_Toc514801058)

[**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** 72](#_Toc514801059)

[**ПРИЛОЖЕНИЯ** 82](#_Toc514801060)

# СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АХЗ – анемия хронических заболеваний

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДЖВП – дискинезия желчевыводящих путей

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖДА – железодефицитная анемия

ДМК – дисфункциональные маточные кровотечения

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ККМ – красный костный мозг

КС – кесарево сечение

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ОГА – отягощённый гинекологический анамнез

ОЖСС - общая железосвязывающая способность сыворотки

ОСА – отягощённый соматический анамнез

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РЭС – ретикулоэндотелиальная система

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

DMT1 - divalent metal transporter 1 – транспортёр двухвалентного железа

Er – erythrocytes – эритроциты

Hb – hemoglobin – гемоглобин

Htc – hematocrit – гематокрит

ICSI – intracytoplasmic sperm injection – интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида

Ifn – interferon – интерферон

IL-1 – interleukin-1– интерлейкин -1

IL-6 – interleukin-6 – интерлейкин-6

NADН – nicotinamide adenine dinucleotide – Никотинамидадениндинукле-отид, восстановленная форма

TNF – tumor necrosis factor – фактор некроза опухолей

**ВВЕДЕНИЕ**

*Актуальность темы*

По данным ВОЗ анемия беременных встречается в разных странах в 21-80% случаев [18], а в России частота анемии при беременности за последние 10 лет выросла более чем в 6 раз [36]. Анемия беременных является фактором возникновения осложнений беременности, родов и послеродового периода, таких как невынашивание беременности (15-42% случаев), развитие преждевременных родов (11-42%), гипогалактия (39%), гипоксия плода (35%), отслойка плаценты (25-35%), гипотрофия плода (25%), кровотечения в III и раннем послеродовом периодах (10%) [26, 32]. Кроме того, анемия у матери является фактором задержки развития плода и новорождённого, снижения уровня умственного, моторного, речевого развития, приводит к ухудшению метаболизма клеточных структур, нарушению гемоглобинообразования ухудшению иммунного статуса и устойчивости к инфекциям у детей до 2 лет [5, 29].

Анемией у беременной женщины признаётся уровень гемоглобина менее 110 г/л вне зависимости от причины его снижения [3]. Среди анемий принято условно выделять истинные железодефицитные, возникающие при абсолютном дефиците железа, и функциональные, или анемии хронических воспалений, и вместе они составляют порядка 85% всех анемий [17]. Свой вклад в формирование анемий у беременных вносит возрастающая в течение беременности потребность организма в железе: в первом триместре она возрастает на 16%, во втором – на 59%, в третьем – на 67%, а в общем за период беременности и после родов расходуется около 1 400 мг железа [23, 47].

Диагностика наличия анемии основана на оценке гематологических (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокрит и др.) и феррокинетических (ферритин, свободный трансферрин, свободное сывороточное железо) показателей. «Золотым стандартом» диагностики анемии является определение ферритина – белкового комплекса, выполняющего роль основного депо железа в организме, однако в последнее время было показано, что он не всегда может достоверно отражать запасы железа в организме [7].

Вопрос эффективности профилактики и лечения железодефицитных анемий при беременности до сих пор открыт и обсуждается. Энтеральная терапия зачастую является методом выбора ввиду отсутствия системных побочных эффектов и возможности назначения её вне стационара. Однако необходимо помнить, что приём препаратов железа должен происходить в течение длительного времени (как правило, более 40 дней), пероральные препараты не всегда хорошо переносятся пациентками (в 30-40% случаев имеют побочные эффекты со стороны пищеварительной системы, что снижает комплаентность), биодоступность этих препаратов может сильно варьироваться, а эффект наступать сравнительно медленно [9, 54]. При наличии хронических воспалительных процессов происходит активация белков острой фазы, в том числе гепсидина, что приводит к угнетению захвата железа из просвета кишечника и стимулирует накопление его в макрофагах. Поэтому в этих случаях при сформировавшейся анемии алиментарного фактора для её коррекции будет недостаточно [94, 97]. Внутривенный путь применения препаратов железа в этом отношении он более эффективен: железо попадает непосредственно в кровяное русло, поэтому способно обойти действие гепсидина и может использоваться для гемопоэза, что, в свою очередь, позволяет быстро восполнить запасы железа в организме (достижение эффективной стимуляции эритропоэза и ускорение темпов прироста запасов железа отмечается на 1 неделе терапии) [7]. Современные препараты железа (железа карбоксимальтозат, железа (III) гидроксид олигоизомальтозат и др.) не имеют ярко выраженных побочных реакций, и аллергические реакции при их введении встречаются крайне редко, в отличие от более старых, но всё ещё активно применяющихся препаратов на основе декстрана [33]. В то же время, нет глубоких исследований о применении внутривенной ферротерапии в течение беременности при коррекции анемических состояний, связанных с различными этиологическими факторами.

Результаты работы могут быть применены врачами в акушерской практике для выбора тактики ведения беременных с анемией, а также для выбора наиболее подходящей фармакотерапии в каждом конкретном случае.

## *Цель и задачи исследования*

**Цель исследования**

Оценить эффективность внутривенной терапии препаратами железа у беременных с анемией различной этиологии.

**Задачи исследования**

1. Изучить анамнестические данные и результаты клинико-лабораторных показателей у беременных с анемией различной степени тяжести.
2. Оценить динамику показателей красной крови на фоне внутривенной терапии препаратами железа.
3. Оценить течение беременности, родов, послеродового периода у женщин с анемией беременных средней и тяжёлой степени тяжести, получавших внутривенную терапию препаратами железа в течение беременности.
4. Оценить течение беременности, родов, послеродового периода у женщин с анемией беременных средней и тяжёлой степени тяжести, не получавших терапии препаратами железа.
5. Сравнить течение беременности и её исходы для матери и плода в исследуемых группах.
6. Выявить преимущества внутривенной терапии препаратами железа в течение беременности.

# ГЛАВА I

# Метаболизм железа в организме

## *Роль железа в организме*

Железо является жизненно необходимым и в то же время наиболее распространённым микроэлементом в организме человека. В организме здорового взрослого человека его содержится около 4 г. Оно выполняет ряд важных функций: входит в структуру гемоглобина, участвуя в доставке кислорода к тканями, и миоглобина, необходимо для реализации процессов клеточного дыхания, гликолиза, окисления жирных кислот, синтеза ДНК; железосодержащие белки выступают в качестве катализаторов в реакциях окисления и гидроксилирования [13, 14, 16].

Всё железо, находящееся в организме, можно распределить на три группы следующим образом: функциональное железо, депонированное железо и транспортное железо [13, 38].

К *транспортному* железу относится железо, связанное с эндогенными транспортными белками, сывороточным трансферрином, и оно представляет собой самую малую часть общего содержания железа в организме (0,2%). Трансферрин является переносчиком железа между функциональным и депонированным отделами. В нормальных условиях и при отсутствии железодефицита ежедневно транспортируется примерно 25 мг железа.

*Депонированное* железо представляет собой фракцию железа, связанную с ферритином и гемосидерином – белками, создающими запасы железа. Около 15-30% общего содержания железа в организме находится в депонированном состоянии, преимущественно в комплексе с ферритином, обеспечивающем более быстрое сохранение и высвобождение железа. В норме основными местами депонирования железа являются печень, селезёнка и скелетные мышцы.

*Функциональное* железо представляет собой метаболически активное железо, связанное с гемоглобином, миоглобином и другими гемсодержащими и негемсодержащими ферментами. Приблизительно 60% общего количества железа (~2,5 г) находится в составе гемоглобина. Приблизительно 12% железа (~500 мг) распределено между миоглобином, другими гемсодержащими ферментами (цитохромы, каталазы, пероксидазы) и негемсодержащими ферментами (рибонуклеотид-редуктаза и железосерные белки).

Метаболизм железа включает комплекс процессов: регуляцию кишечной абсорбции железа, транспорт железа к клеткам, его депонирование, включение молекул железа в белки и его повторное использование после разрушения эритроцитов [13, 14, 22].

## *Поступление железа*

Непосредственно в организм железо попадает с пищей, наибольшее содержание его присутствует в мясе, бобовых, шпинате, орехах, яблоках. Однако не всё получаемое с пищей абсорбируется в кишечнике. Основным в поддержании гомеостаза железа является процесс кишечной абсорбции. Абсорбируется лишь незначительная часть пищевого железа, уровни абсорбции характеризуются значительной вариабельностью у различных людей, и в среднем она не превышает 3-5 мг в сутки [25, 26].

Существуют две формы пищевого железа:

* гемовое железо, связанное с порфирином, в этой форме оно находится в гемоглобине и миоглобине и обнаруживается в мясе, эта форма характеризуется высокой биодоступностью и на его захват не влияют другие компоненты пищи;
* негемовое железо, присутствующее в разных количествах практически во всех продуктах растительного происхождения и составляет основную часть пищевого железа (обычно >9О%), на его биодоступность в большой степени влияет наличие усиливающих или подавляющих факторов. Из пищи всасывается около 5% содержащегося в ней негемового железа.

Процесс абсорбции железа происходит преимущественно в двенадцатипёрстной кишке, а также путём активного транспорта в проксимальном отделе тонкого кишечника [57, 58]. Активность этих процессов зависит от содержания железа в организме и потребностей в нём. Разновалентное железо имеет разную скорость усвоения: двухвалентное железо попадает из кишечника в кровь гораздо быстрее, чем трёхвалентное. Это связано с тем, что двухвалентное железо свободно диффундирует через так называемые DMT1-каналы (марганец-зависимые транспортёры железа), а трёхвалентное железо должно сначала восстановиться до двухвалентного [34, 38]. Восстановление может происходить под действием аскорбиновой кислоты (витамина С) или с помощью феррооксидаз, работа которых требует затрата энергии [14, 58]. Далее в регуляции усвоения железа участвует гефестин (медь-зависимый фермент, функция которого состоит в окислении трёхвалентного железа Fe3+ в двухвалентное Fe2+, поскольку только двухвалентное железо способно связаться с транспортными белками) и ферропортин (трансмембранный белок, непосредственно участвующий в переносе железа из цитоплазмы энтероцитов, а также из макрофагов ретикулоэндотелиальной системы и гепатоцитов в кровь), активность которого регулируется гепсидином [25, 34].

На абсорбцию железа из пищи также влияют такие факторы, как желудочная секреция, уровень рН, моторика кишечника, заболевания желудочно-кишечного тракта. Фитаты, оксалаты, танины, другие полифенолы, фосфаты и некоторые лекарственные препараты подавляют его абсорбцию, аминокислоты и витамин С – усиливают её [57].

## *Транспорт железа*

Во фракции транспортного железа содержится приблизительно 3-4 мг железа. Основным переносчиком железа является трансферрин, синтезируемый в печени. Он представляет собой эндогенный одноцепочечный гликозилированный белок, имеющий два участка связывания с трёхвалентным железом. В физиологических условиях концентрация трансферрина в крови относительно постоянная (2-4 г/л) [16]. В связи с высоким сродством трансферрина к железу Fe3+, в нормальных условиях практически всё железо сыворотки связано с трансферрином и находится в неактивной форме, не участвуя в окислительно-восстановительных реакциях. В физиологических условиях общая железосвязывающая способность трансферрина используется на 33%. Если насыщение трансферрина превышает 60%, в крови появляется железо, связанное с другими белками плазмы (например, альбумином), это соединение нестабильно и способно вступать в реакции окисления-восстановления, что приводит к образованию реактивных форм кислорода. Не связанное с трансферрином железо захватывается печенью, и переходит в депо [38, 58].

Захват железа клетками регулируется путём экспрессии рецепторов к трансферрину. Трансферрин, обогащённый железом, попадает в клетку через рецептор-опосредованный эндоцитоз. В образовавшейся эндосоме за счёт работы ионных насосов происходит снижение pH, уменьшается сродство трансферрина к ионам железа и трансферрин их высвобождает. Рецептор перемещается обратно на поверхность клетки, снова готовый связывать трансферрин. 80% железа, транспортируемого в крови, предназначено для костного мозга - места синтеза гемоглобина [11, 16].

В норме весь транспортный пул железа полностью обновляется со скоростью до 10 раз в день [16].

## *Депонирование железа*

Железо в депонированном состоянии связано с ферритином (легко мобилизуемая форма резерва) – большая его часть – и гемосидерином (трудно мобилизуемая форма резерва) [13].

Ферритин - растворимый цитозольный белок, состоящий из 24 полипептидных цепей, расположенных сферически вокруг Fe3+-гидроксид-фосфатного ядра. Депонированное железо является нетоксичной формой и готово к использованию для удовлетворения потребностей клеток. Железо ферритина при необходимости быстро используется для синтеза гема. Мобилизация железа из ферритина происходит путём лизосомального протеолиза либо посредством реакции восстановления, в то время как железо гемосидерина гораздо медленнее включается в метаболизм. Основными местами накопления ферритина являются печень, селезёнка и скелетные мышцы, небольшие количества ферритина также имеются в сыворотке. Сывороточная концентрация ферритина находится в равновесии с содержанием ферритина в тканях и отражает величину запасов железа в организме [25].

Гемосидерин по структуре почти не отличается от ферритина, это железо-запасающий белок, который почти не имеет апоферритина, являющийся продуктом распада ферритина [25]. Макрофаг поглощает ионы железа, начинается синтез апоферритина, который накапливается в цитоплазме, связывает железо, образуя ферритин. Когда происходит насыщение макрофага железом, молекулы ферритина переходят в мембранно-связанные частицы – сидеросомы. В сидеросомах молекулы ферритина кристаллизуются, формируется гемосидерин. Гемосидерин как таковой представляет собой комплекс, состоящий из ферритина, окисленных остатков липидов и других компонентов. В отличие от ферритина гемосидерин не растворим в воде, и железо гемосидерина практически не используется организмом повторно [16, 17].

## *Эритропоэз*

Общий объём крови приблизительно на 44% состоит из эритроцитов. В 1 литре крови содержится 4-6\*1012 эритроцитов [11].

Основным компонентом эритроцитов является гемоглобин – железосодержащий глобулярный белок, состоящий из 4 полипептидных цепей, каждая из которых способна связывать 1 молекулу кислорода и в качестве простетической группы имеет гем – порфириновое ядро, содержащее железо. В одном эритроците содержится примерно 400 млн молекул гемоглобина. В нормальных физиологических условиях для синтеза гемоглобина, необходимого для поддержания постоянного числа циркулирующих эритроцитов, необходимо 20-25 мг железа в сутки. Процессы синтеза гемоглобина и созревания эритроцита происходят параллельно. [17] Образование эритроцитов в красном костном мозге называется эритропоэзом.

Эритропоэз стимулируется при уменьшении доставки кислорода к тканям. В ответ на тканевую гипоксию почки выделяют эритропоэтин, который стимулирует пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников красного кровяного ростка, приводя тем самым к ускоренному эритропоэзу в кроветворных тканях и к увеличению выхода эритроцитов в кровь [86].

Зрелые эритроциты, как высокоспециализированные клетки, лишены ядра и рибосом, поэтому транспортируют и используют только уже имеющийся гемоглобин в течение отведённого им срока жизни и не способны накапливать новый. Также зрелые эритроциты, в отличие от ретикулоцитов, лишены поверхностных рецепторов к трансферрину, что лишает их способности захватывать и усваивать дополнительное железо [11].

## *Повторное использование железа*

Продолжительность жизни эритроцита составляет от 75 до 150 дней, в среднем 120 дней. То есть каждую секунду в организме замещается более 2 млн эритроцитов, для которых необходимо более 8\*1014 молекул гемоглобина. Значительную долю железа, используемого для синтеза гемоглобина, составляет повторно используемое железо [16].

В конце периода жизни эритроциты подвергаются фагоцитозу макрофагами ретикуло-эндотелиальной системы в селезёнке и костном мозге. Некоторая часть эритроцитов может также разрушаться тканевыми макрофагами печени. После фагоцитоза железо либо сразу же высвобождается из макрофагов, связывается с трансферрином и повторно используется для синтеза эритроцитов, либо сохраняется в запасах железа в РЭС.

## *Функции железа в организме*

Железо является небелковым компонентом гемопротеинов, основным структурным элементом которых является гем. Здесь оно участвует в переносе кислорода ко всем органам и тканям организма (в составе гемоглобина), участвует в создании в мышцах кислородного резерва (в составе миоглобина), в составе ферментов цитохромной системы участвуют в переносе электронов от флавоноидов к молекулярному кислороду, является элементом ферментов каталазы и пероксидазы [58,59].

Также железо присутствует в ферментых негеминовой группы (сукцинат-дегидрогеназы, ацетил-коэнзим-А-дегидрогеназы, NADН-цитохрома, С-редуктазы и др.). В этих ферментах железо не включено непосредственно в геминовую группу и необходимо только для реакций переноса. Железосодержащие ферменты и негеминовое железо находятся главным образом в митохондриях. Митохондриальное железо необходимо для процессов дифференцировки тканей, а внемитохондриальное играет важную роль в процессах роста и дыхания клетки [58, 59].

Количественное распределение железа в организме представлено в таблице 1.

*Таблица 1. Распределение железа в организме человека*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Компонент | Fe, мг | Fe, % |
| Гемоглобин | 2300 | 60-65 |
| Ферритин | 500-550 | 12-15 |
| Гемосидерин | 500-550 | 12-15 |
| Миоглобин | 230-280 | 8-9 |
| Цитохромы, каталазы | 100 | 3-5 |
| Трансферрин | 3 | 0,1-0,2 |
| Всего | 3500-4000 | 100 |

## *Гепсидин - основной регулирующий фактор метаболизма железа*

На сегодняшний день гепсидину отводится основная роль в регуляции обмена железа в организме человека, связывающая воедино многочисленные молекулярные звенья его метаболизма [20, 64, 68, 69, 96, 97].

Гепсидин – это белок, синтезируемый в печени в форме препропептида, который поступает в кровоток в форме зрелого структурированного пептида из 25 аминокислот в присутствии 8 молекул цистеина, образующих четыре дисульфидных моста [97]. Связь между гепсидином и метаболизмом железом была впервые показана *Pigeon* и соавторами, которые доказали, что избыток железа индуцирует синтез гепсидина гепатоцитами [20, 38, 96]. Воздействие на гепатоциты насыщенного железом трансферрина прекращает индукцию мРНК гепсидина [28]. Также было показано, что мРНК гепсидина экспрессируется не только под воздействием богатой железом диеты, но и под влиянием липополисахаридов [20, 82]. Синтез гепсидина значительно увеличивается при наличии воспаления (до 100 раз) или при перегрузке железом [28]. Среди цитокинов, стимулирующих синтез мРНК гепсидина, выделяют IL-6, но не IL-1 и TNF. То есть синтез гепсидина гепатоцитами опосредованно регулируется и инфекцией, и железом [38].

Функционально гепсидин является отрицательным регулятором метаболизма железа [24]. Он оказывает блокирующее воздействие на любой транспорт железа из разных клеток и тканей, включая энтероциты, макрофаги, плаценту и др. [38]. При увеличении количества гепсидина абсорбция железа уменьшается и увеличивается его задержка в макрофагальной системе. И наоборот, пониженный уровень выработки гепсидина способствует улучшению абсорбции железа и сокращению его задержки в макрофагах [97]. Высвобождение железа из ферритин-содержащих клеток также регулируется гепсидином, который связывается с ферропортином и вызывает его деградацию. В общем и целом, уменьшение концентрации свободного железа как необходимого элемента не только для человека, но и для микрофлоры, в том числе патогенной, является своеобразной защитной реакцией организма, направленной на сокращение распространённости опасных бактерий [63].

Также присутствуют данные о том, что в случае гипоксии по принципу обратной отрицательной связи концентрация гепсидина уменьшается [64, 74, 88, 89]. К подобным состояниям, в частности, относят анемию при беременности [67, 77, 89].

# Анемии различной этиологии

## *Общие сведения об анемиях*

Анемия – патологическое состояние, характеризующееся снижением концентрации гемоглобина и (или) количества эритроцитов в единице объёма крови. По данным ВОЗ, от анемии разной степени тяжести страдает около 1,8 млрд человек на Земле, преимущественно женщины. Наиболее часто встречаются анемии, связанные с дефицитом железа и анемии при хронических воспалениях, реже – связанные с дефицитом витамина В12 и фолиевой кислоты, ещё реже – гемолитические и апластические [10, 11]. В настоящее время нет единой и общепризнанной классификации анемий [16].

По объёму эритроцита анемии подразделяют на микроцитарные (средний объём эритроцитов <80 фл), нормоцитарные (средний объём эритроцитов 80-95 фл) и макроцитарные (средний объём эритроцитов >95 фл) [11, 17].

По патофизиологическому признаку анемии разделяют на анемии с недостаточной продукцией эритроцитов и (или) гемоглобина и на анемии с повышенным разрушением эритроцитов.

Классификация по степени тяжести анемии [5, 23, 11]:

* тяжёлая (гемоглобин <70 г/л);
* средней степени тяжести (гемоглобин 70-100г/л);
* лёгкие (гемоглобин >100 г/л).

В международной классификации болезней (МКБ-10) анемии можно разделить на несколько групп:

* D46 – анемии, связанные с миелодиспластическими синдромами;
* D50-D52 – анемии, связанные с питанием (недостаточностью железа, фолиевой кислоты, витамина B12, белков);
* D55-D59 – гемолитические анемии, врождённые и приобретённые (анемии вследствие нарушений глутатионового обмена, нарушений метаболизма нуклеотидов, талассемии, аутоиммунные гемолитические анемии);
* D61-D64 – другие анемиии (апластические, острая посгеморрагическая анемия, анемия при хронических заболеваниях, анемия при новообразованиях, сидеробластические анемии);
* O99 – анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период;
* Р61 – анемии у новорождённых (анемия недоношенных, врождённая анемия вследствие кровопотери у плода).

Для принятия клинически важного решения и определения тактики ведения пациентов анемии разделяют на три группы [11]:

1. дефицитные – анемии, связанные с недостаточностью железа (включая постгеморрагические) или витамина В12 (иногда – фолиевой кислоты);
2. анемии хронических заболеваний (сопровождающие длительно текущие инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, опухолевые заболевания);
3. гематологические анемии (включая анемии у больных гемобластозами и гемолитические анемии).

При этом анемии первых двух групп составляют порядка 85% всех анемий [17]. Пациенты с анемией первой группы могут проходить лечение у врача общей практики, второй – у специалиста, лечащего основное заболевание, с третьей – у врача-гематолога [11].

## *Железодефицитная анемия*

В основе формирования железодефицитной анемии лежит абсолютный дефицит железа, и развитию собственно анемии обычно предшествуют различные железодефицитные состояния, поэтому выделяют прелатентный дефицит железа, характеризующийся снижением запасов железа в депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов, латентный дефицит железа, составляющий 70% железодефицитных состояний и представляющий собой расстройство с отрицательным балансом железа, и собственно железодефицитную анемию [11, 29, 53].

Среди причин железодефицита, с позиции его патогенеза, можно выделить две основных группы [6]:

* недостаточное поступление железа с пищей (неполноценное питание, хронический алкоголизм, снижение поступления животных белков и аскорбиновой кислоты с пищей);
* повышение потребности в железе (период беременности, младенчества, подростковый возраст, проведение диализа, кровотечение, синдромы мальабсорбции, донорство крови).

Железодефицитная анемия – это клинико-гематологический синдром, характеризующийся нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, развивающегося на фоне различных состояний и проявляющегося признаками анемии и сидеропении [11].

Вследствие дефицита железа, доступного для включения в протопорфириновую группу гемоглобина, уменьшается активность эритропоэза [89]. Концентрации гемоглобина в крови начинают снижаться, а концентрации свободного протопорфирина в эритроцитах возрастают. Железо является функциональным компонентом большого числа ферментов, важных для всех основных метаболических путей, поэтому снижение содержания железа в организме приводит к уменьшению активности энергетического метаболизма.

Типичными симптомами, которые возникают при дефиците железа, являются повышенная утомляемость, слабость, подверженность стрессам и уменьшение работоспособности. Дефицит железа также сопровождается снижением производительности умственного труда, нарушением концентрации внимания и повышением предрасположенности к инфекциям. При длительно текущей ЖДА происходит системное поражение внутренних органов, связанное с нарушением внутриклеточного метаболизма, способностью тканей к регенерации с развитием дистрофических изменений, атрофии и склероза тканей [11, 29]. Клинически это проявляется вегето-сосудистой дистонией, вестибулярными нарушениями, поверхностными и атрофическими гастропатиями и гепатопатиями.

По данным лабораторных исследований отмечается снижение уровня гемоглобина, цветового показателя крови, среднего содержания гемоглобина в эритроцитах, присутствие анизоцитоза и пойкилоцитоза. Поскольку не только железодефицитные анемии могут протекать с подобными лабораторными показателями, всегда необходимо подтверждение дефицита железа. Для этого используются биохимические показатели, такие как уровень сывороточного железа, трансферрина, общая железосвязывающая способность сыворотки. «Золотым стандартом» диагностики железодефицита является определение уровня ферритина в сыворотке крови.

Железодефицитные анемии, как правило, развиваются в течение длительного времени, и организм человека успевает адаптироваться к постепенному снижению своих возможностей. Поэтому люди часто не подозревают о том, какое влияние оказывает анемия, пока симптомы не становятся достаточно выраженными [11].

## *Анемия хронических заболеваний*

Анемия хронических заболеваний (железоперераспределительная

анемия, или функциональная анемия) – компонент ответа организма человека на хроническую активацию клеточного иммунитета. Частота встречаемости этой анемии при ряде хронических заболеваний достигает 100%.[4, 40, 46]. По распространённости занимает второе место после железодефицитной анемии [4, 40, 46, 77].

К заболеваниям, ассоциирующимся с АХЗ, относятся, например, хронические инфекции (вирусные, бактериальные, паразитарные, грибковые), опухоли — гемобластозы, солидные опухоли; аутоимунные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка и другие системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, саркоидоз; хронические воспалительные заболевания кишечника; хронические заболевания почек; эндокринная патология; заболевания печени [4,15].

Основной отличительной чертой АХЗ является сочетание дефицита железа и, соответственно, недостатка железа в кроветворной ткани костного мозга с интенсивным захватом железа макрофагами и дендритными клетками ретикулоэндотелиальной системы. Эту патофизиологическую особенность обеспечивает действие гепсидина [89]. В своих работах *Weinstein*, *Nicolas* доказали главенствующее влияние гепсидина на возникновение дефицита железа при АХЗ [80, 81, 95]. *Nemeth* и соавторы [69, 79] исследовали уровни гепсидина и ряда цитокинов при воспалении, вызванном введением липополисахарида, и показали, что происходит увеличение значений IL-6, Ifn, TNF, IL-1, а также определяется увеличение экспрессии гепсидина, снижение уровня железа в сыворотке и повышение уровня сывороточного ферритина. Эти факторы способствуют транспорту железа внутрь макрофагов как путём увеличения экспрессии рецепторов к трансферрину макрофагами, так и посредством увеличения количества транспортёров двухвалентного железа, а IL-1 и IL-6 способствуют сохранению железа в макрофагах [94]. Более того, провоспалительные и пртивовоспалительные цитокины вызывают снижение синтеза рецепторов к эритропоэтину. Также в формировании анемии играет роль связывание гепсидина с ферропортином – белком, ответственным за выведение железа из макрофагов, что приводит к разрушению последних и препятствует эффективному повторному использованию железа из фагоцитированных эритроцитов.

Основные характеристики железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний представлены в таблице 2 [4, 15, 24, 25, 28, 82, 97].

*Таблица 2. Сравнительная характеристика железодефицитной анемии и анемии хронических заболеваний*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Показатель | ЖДА | АХЗ |
| Гемоглобин | Снижен | Снижен |
| Количество эритроцитов | Снижено | Снижено |
| Морфологическая характеристика | Гипохромная, нормо- или микроцитарная | Гипохромная, нормо- или микроцитарная |
| Гематокрит |  | Снижен |
| Регенераторный потенциал | Регенераторная | Гипорегенераторная |
| Уровень железа в сыворотке крови | Снижен | Снижен |
| ОЖСС | Повышена | Снижена |
| Насыщение трансферрина | Снижено | Снижено |
| Уровень ферритина в крови | Снижено | В норме или повышен |
| Уровень растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови (sTfR) | Повышено | В норме |
| Уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови | В норма | Повышен |
| Уровень гепсидина | Снижен | Повышен |
| ККМ | Умеренная гиперплазия эритроидного ростка. Увеличено количество базофильных и полихроматофильных форм, снижено количество оксифильных форм. | Содержание гемосидерина в норме или повышено, кличество сидеробластов снижено. |
| Сидеробласты | Снижены | Повышены |

# Физиологические изменения крови и гемопоэза в организме женщины во время беременности

В течение беременности организм женщины претерпевает большое количество изменений, в том числе они затрагивают и систему крови.

Прежде всего, происходит увеличение потребности в железе – оно необходимо как для увеличения массы циркулирующих эритроцитов, так и для роста и формирования плаценты. За весь период беременности организм женщины тратит более 1000 мг железа [47, 51]. В I триместре источником железа для беременной является преимущественно депо. Всасывание железа в кишечнике в этот период меняется мало, компенсируя лишь ежедневные потребности женщины, и в начале II триместра депо имеет тенденцию к истощению. Дальнейшее обеспечение всё возрастающих потребностей в железе может покрываться только всасыванием в кишечнике. Интенсивность всасывания железа у беременной увеличивается вместе с резким возрастанием потребности в железе на 16-20 неделе беременности, когда у плода начинается костномозговое кроветворение, и наблюдается увеличение массы циркулирующей крови в материнском организме [23, 47]. Роды резко снижают потребности женщины в железе. Однако сами роды, с учётом кровопотерь, могут привести к потере 100–200 мг железа. Минимальный уровень гемоглобина после родов достигается приблизительно через 48 ч вследствие перераспределения плазмы крови [23]. Наступающая вслед за этим лактация требует около 0,3 мг железа в сутки, что увеличивает ежедневную потребность в железе кормящей матери до 1,3–1,5 мг в сутки, а за шесть месяцев лактации требует дополнительно 160–250 мг железа. [48, 51]. Возобновляющиеся через некоторое время менструации приведут к росту ежедневных потребностей до 2,5–3,0 мг [23].

Всё железо, которое получает плод во время внутриутробного существования, он получает от матери. За всё время беременности она передает через плаценту будущему ребенку около 300 мг железа. Наиболее активно процесс передачи железа происходит на 28-32 неделе беременности и нарастает параллельно увеличению веса плода - примерно 22 мг железа в неделю. Содержание железа в организме плода массой более 3000 г составляет около 270 мг, а в плаценте – 200 мг. Часть железа накапливается в виде плацентарного ферритина и при снижении запасов железа у матери начинает высвобождаться из плацентарных депо, обеспечивая растущие потребности плода [48, 50]. Насыщение плода железом может быть снижено при фетоплацентарной недостаточности, при патолологическом течении беременности, многоплодной беременности. После рождения ребёнок получает железо с грудным молоком [29, 51].

Физиологическая беременность сопровождается снижением концентрации гемоглобина вследствие увеличения объёма циркулирующей крови и её компонентов. К 28-30-недельному сроку, происходит диспропорциональное увеличение объёма плазмы в сравнении с объёмом эритроцитов: объём циркулирующей плазмы увеличивается в среднем на 50%, объём эритроцитов – на 30%. В результате этого несоответствия возникает относительная анемия, или *hyperplasmia gravidarum* [26]. В результате показатель гематокрита снижается с 0,4 до 0,32, количество эритроцитов уменьшается с 4\*1012/л до 3,5\*1012/л, концентрация гемоглобина – со 140 до 110 г/л. Минимальные значения концентрации гемоглобина и гематокрита отмечаются в 32–34 недели беременности [47]. В эти сроки среднее значение гемоглобина у женщин составляет 105–110 г/л. Физиологическая гемодилюция способствует нормальному течению беременности, улучшению маточно-плацентарного кровотока и обеспечивает компенсацию кровопотери в родах.

К признакам физиологической гемодилюции относятся [26]:

* параллельное уменьшение уровня гемоглобина и количества эритроцитов;
* сохранение цветового показателя в пределах 0,85-1,0;
* отсутствие изменений эритроцитов, обусловленных железодефицитом (анизоцитоз, пойкилоцитоз, микроцитоз, гипохромия);
* отсутствие клинических проявлений железодефицита.

# Особенности проявления и течения анемии у женщин во время беременности, родов и послеродового периода и для новорождённого

Во время беременности диагноз анемии, не зависимо от причины, правомерен при уровне гемоглобина ниже 110 г/л в любом триместре [3], критерием оценки послеродовой анемии считают уровень гемоглобина ниже 100 г/л [23]. Анемия беременных является риском развития самых различных осложнений в течение беременности, родов, послеродового периода и для новорождённого [1, 2, 37, 72].

Железодефицит у беременной может развиваться на любом сроке, однако наиболее часто он регистрируется в III триместре беременности, поскольку потребность в железе в этот период наиболее высокая, а запасы организма истощены [23, 49]. Истинная анемия беременных сопровождается типичной клинической картиной и влияет на течение беременности и родов. По сравнению с анемией, резвившейся до беременности, анемия беременных протекает тяжелее и представляет собой осложнение беременности, которое иногда называют гемогестозом [18]. Также выделяют ряд факторов, которые могут способствовать развитию анемии в течение беременности. Среди них присутствует как гинекологическая патология в предгравидарном периоде (эндометриоз, миома матки, ДМК, многоплодие, частые аборты и самопроизвольное прерывание беременности), в собственно течение беременности (многоплодие, многоводие), так и соматические дисфункции (гипотиреоз, патология ЖКТ – язвенная болезнь желудка, эрозивный гастрит, заболевания почек и мочевыводящих путей и др.) [12, 56, 84, 87].

Биологическая значимость железа определяется его участием в тканевом дыхании [18]. Для беременных с железодефицитом любой этиологии характерна тканевая гипоксия, вследствие чего возникает прогрессирующая гемическая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств [2]. Поскольку потребление кислорода в ходе беременности увеличивается на 15–33 %, развиваются дистрофические изменения не только в матке и плаценте, но и в миокарде матери [18]. При тяжёлой железодефицитной анемии в нём нарушается сократительная функция миокарда, что приводит к развитию гипокинетического типа кровообращения. Это, в свою очередь, обусловливает развитие циркуляторной гипоксии [18, 86]. Также известно, что нарушения в обмене железа сказываются на метаболизме важных эссенциальных микроэлементов (йод, марганец, цинк, кобальт, молибден, селен, хром и фтор), входящих в состав ферментов, витаминов и гормонов [5, 18].

При анемии, возникшей на ранних сроках беременности, развивается фетоплацентарная недостаточность на фоне гемической и тканевой гипоксии. При длительном течении анемии происходит нарушение функциё плаценты: происходит изменение ее трофической, метаболической, газообменной функций, что способствует развитию плацентарной недостаточности и синдрома задержки внутриутробного развития плода [54, 55, 65, 75]. Дисциркуляторные и дистрофические изменения в миометрии при дефиците железа, нарушение нейромышечной передачи приводят к нарушению сократительной деятельности миометрия, что может служить предпосылкой к слабости родовой деятельности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты [5, 26, 27].

Среди опасностей, сопровождающих женщину в течение беременности, также присутствует риск развития преэклампсии, пиелонефрита или иных инфекционных воспалений, возможность выкидыша, а в особо тяжёлых случаях – внутриутробная гибель плода [41]. Частота преждевременных родов у женщин с анемиями составляет 11-42%.

Анемии беременных могут сопровождаться нарушением коагуляционных свойств крови, что у 10% женщин приводит к увеличению кровопотери в родах и гипотоническим кровотечениям, находящимся в прямой зависимости от степени тяжести анемии и превышающим среднестатистические показатели в 3-4 раза [5, 26, 27, 31].

К наиболее часто встречающимся осложнениям анемии в послеродовом периоде относят замедление инволюции матки, инфекционно-воспалительные поражения полового аппарата (12%), пониженную лактацию (наблюдаются как количественные, так и качественные изменения грудного молока), гипотонические кровотечения в раннем послеродовом периоде (7,8-23,6 %) [5, 26, 27, 31].

Тяжесть анемии у плода всегда менее выражена, чем у матери вследствие повышения эффективности переноса железа через плаценту. Этому способствует увеличение количества плацентарных рецепторов к трансферрину. В течение беременности при недостаточности железа плод больше подвержен гипоксии. Для новорождённого последствия выражены в таких клинических проявлениях, как гипотрофия, высокая частота асфиксии, нарушение созревания тканей плода с отставанием срока гестации (патологическая незрелость) [52, 72]. У детей в раннем неонатальном периоде отмечаются б*о*льшая потеря массы тела и более медленное её восстановление, запоздалое отпадение пуповинного остатка, длительное течение физиологической желтухи [2, 65, 72]. Гнойно-септические заболевания, обусловленные относительным иммунодефицитным состоянием, развиваются в два раза чаще, чем у детей здоровых матерей [45, 53, 65, 77, 78]. Снижение адаптации новорождённых в раннем неонатальном периоде регистрируется в 51,4% случаев [44]. По данным исследований клиники Ганга Рам (Пакистан), частота перинатальной смертности существенно выше у пациентов, которые к моменту родоразрешения имели анемию, 6,2 ‰ против 1,3 ‰ [5, 78]. Тяжёлая степень анемии матери для ребенка может сопровождаться нарушением гемоглобинообразования, задержкой роста, умственного и моторного развития, снижением памяти, нарушением поведения, хронической гипоксией, снижением иммунитета, повышенной предраположенностью к инфекциям в течение нескольких первых лет жизни [29, 56, 70, 77]. Встречаемость основных осложнений анемии беременных для матери и плода представлена в таблице 3 [19, 26, 29, 39].

*Таблица 3. Встречаемость основных осложнений анемии беременных*

|  |  |
| --- | --- |
| Для матери | Для плода |
| Плацентарная недостаточность  (18-24%) | Внутриутробная задержка развития плода  (25 %) |
| Гестоз (40-50%), преимущественно отёчно-протеинурической формы |
| Слабость родовых сил (10-15%) |
| Несвоевременное излитие околоплодных вод (33%) | Гипоксия (42%) |
| Гипотоническое кровотечение  (7-10%) |
| Послеродовые септические осложнения (8-12%) |
| Эндометрит (12%) | Угроза невынашивания и преждевременных родов  (11-42%) |
| Гипогалактия (39%) |
| Преждевременная отслойка плаценты (25–35 %) |

# Современные подходы к лечению анемий различной этиологии

## *Основные принципы проведения терапии, виды препаратов и осложнения терапии*

Цель коррекции дефицита железа заключается в обеспечении поступления достаточного количества железа для быстрой нормализации уровней гемоглобина и восстановления запасов железа [8, 61].

Терапия анемий возможна путём использования различных форм препаратов: пероральных, внутримышечных, внутривенных – каждая из которых имеет свои преимущества, недостатки и ограничения.

В терапии анемий ещё в XIX веке было выделено несколько основополагающих принципов (Л. И. Идельсон, 1981) [23, 33]:

1. Невозможно устранить железодефицит без препаратов железа, только диетой.
2. Терапия анемии должна проводиться по принципу «от простого к сложному»: начинаясь с пероральных препаратов, а проведение гемотрансфузии – только по жизненным показаниям.
3. Доза препарата железа и длительность курса терапии должна быть адекватна массе тела пациента и степени тяжести анемии.
4. Критерием эффективности терапии является не только уровень гемоглобина, но и достижение физиологического порога запасов железа в депо.

На сегодняшний день терапия анемий проводится по тем же принципам, однако некоторые из них претерпели небольшие изменения и дополнения.

Прежде всего, перед началом терапии необходимо перед началом терапии следует рассчитывать общий дефицит железа в организме пациента по формуле Ганзони [33]:

**Общий дефицит железа (мг) = mтела (кг) х (Hb1 – Hb2) (г/л) х 0,24\* + Feдепо (мг),**

где mтела – масса тела пациента, Hb1 – целевой уровень гемоглобина, Hb2 – фактический уровень гемоглобина, Feдепо – депонированное железо.

Лечение следует проводить под контролем изменений показателей красной крови и заканчивать его по восполнении общего дефицита железа во избежание перенасыщения железом. Для этого используется коэффициент насыщения трансферрина железом (отношение сывороточного железа к показателю общей железосвязывающей способности сыворотки). Отдельное внимание следует уделять технике выполнения внутримышечной инъекции и внутривенной инфузии препаратов железа, в том числе введению пробной дозы (если она предусмотрена инструкцией), режиму проведения терапии и скорости введения препаратов. Терапия должна проводиться исключительно в диапазоне безопасных доз, поскольку нежелательные явления парентеральных препаратов железа являются дозозависимыми [41].

## *Энтеральный путь применения препаратов*

Таблетированные препараты железа наиболее распространены в применении. Они не требуют наблюдения в стационаре и могут назначаться амбулаторно.

Основными недостатками пероральных препаратов железа являются низкие уровни абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте и его доставки к тканям, более длительный период восполнения запасов в организме, индукция окислительного стресса, а также частое возникновение осложнений со стороны пищеварительной системы (у 10-40% пациентов), что приводит к снижению приверженности пациентов к терапии [21].

Среди энтеральных препаратов присутствуют препараты как трёхвалентного железа, так и двухвалентного. Трёхвалентное железо хуже всасывается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его комбинируют с аскорбиновой кислотой, и биодоступность у восстановленного до двухвалентного железа увеличивается. Однако эти препараты переносятся лучше, чем препараты двухвалентного железа, поэтому их применение оправдано и имеет большее распространение, даже в условиях увеличения дозировок для достижения эффекта [66, 83, 90]. Двухвалентные препараты имеют б*о*льшую биодоступность, но чаще вызывают побочные эффекты. К ним относятся, в первую очередь, нарушения со стороны ЖКТ: рвота, тошнота, изжога, отсутствие аппетита, боли в животе, отрыжка, диарея, запоры, изменение цвета зубов и кала. Также большое количество свободных ионов железа провоцирует рост патогенной микрофлоры.

Для достижения эффекта от терапии энтеральными препаратами железа, как правило, требуется достаточно длительный курс терапии. При этом препараты, содержащие двухвалентное железо, оказывают более быстрый эффект и способны нормализовать уровень гемоглобина в среднем через 2 недели – 2 месяца, нормализация депо железа происходит через 3-4 месяца от начала лечения. Эффект от препаратов трёхвалентного железа наступает не так скоро (в связи с особенностями его транспорта): нормализация уровня гемоглобина происходит спустя 2-4 месяца, а восстановление запасов в депо железа – через 5-7 месяцев от начала терапии [14].

При наличии анемии, ассоциированной с хроническим заболеванием, применение пероральных препаратов может приводить к увеличению экспрессии гепсидина и тем самым будет способствовать ещё большему уменьшению абсорбции железа из ЖКТ [76].

## *Внутривенный путь введения препаратов*

Эффективность и скорость наступления эффекта от терапии при применении внутривенных препаратов железа гораздо больше по сравнению с энтеральными препаратами.

При применении высоких доз препаратов железа наиболее часто возникновение различных диспепсических явлений [18]. Одним из наиболее грозных осложнений внутривенной ферротерапии является анафилактический шок, который может быть обусловлен несколькими причинами: первая наиболее характерна для декстрана железа в связи с выработкой антител к нему, подобной реакции не наблюдается на введение глюконата железа и крайне редко отмечается на сахарат железа) [18, 29, 93]; второй причиной может быть быстрая ионизизация большого количества атомов железа в отсутствие необходимого количества трансферрина, способного его связывать [18]. Избыточное введение препаратов железа может привести к гемосидерозу (в большей степени этом подвержены почки, печень, сердце). При перегрузке железом для его выведения используют комплексообразующее соединение дефероксамин [18]. Не рекомендовано применение антигистаминных препаратов и вазопрессоров в целях премедикации перед введением железа, поскольку эти препараты способны вызвать вазоактивные реакции, впоследствии ошибочно интерпретируемые как реакции на парентеральное введение железа [25].

Не смотря на то, что подобные реакции у наиболее современных препаратов встречаются гораздо реже, внутривенную ферротерапию по-прежнему проводят только при наличии показаний к ней [16, 41, 18, 32]. К ним относятся:

1. тяжёлая форма анемии;
2. неэффективность пероральной терапии;
3. индивидуальная непереносимость солей железа;
4. нарушение всасывания железа при заболеваниях пищеварительного тракта (в том числе неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, обострение язвенной болезни;
5. необходимость быстрого насыщения организма железом;
6. наличие противопоказаний к гемотрансфузии или переливанию эритроцитарной массы.

## *Внутримышечный путь введения препаратов*

Внутримышечнй путь введения препаратов наименее распространён, в силу того, что имеет ряд недостатков как в сравнении с энтеральным препаратами, так и в сравнении внутривенной терапией.

Во-первых, мобилизация железа из внутримышечного депо существенно замедлена, в результате этого отсроченность проявления эффекта от терапии незначительно превышает таковую при использовании пероральных препаратов. Во-вторых, парентеральное железо в виде внутримышечных инъекций ассоциируется с выраженной локальной болью, окрашиванием ягодиц и развитием ягодичных сарком. Было показано, что внутримышечное введение препаратов железа связано с возникновеновением микронекрозов мышечной ткани, а также часть железа попадает в клетки РЭС. Пациентам с высоким риском кровотечений или при наличии постгеморрагической анемии не показано введение железа внутримышечно в связи с необходимостью частых инъекций и вариабельной утилизации железа из места введения. Кроме того, подобный путь введения железа неэффективен у пациентов с тяжёлой мальабсорбцией и (или) недостаточностью питания из-за сниженной мышечной массы, в которую можно вводить препарат.

Учитывая вышеприведенные данные, а также то, что внутримышечное назначение препаратов железа не является более безопасным или менее токсичным

по сравнению с внутривенными инфузиями, наиболее приемлемым парентеральным путем для введения препаратов железа следует считать внутривенный.

## *Краткая характеристика основных внутривенных препаратов железа*

Большинство современных препаратов для внутривенного введения представляет собой сферические железо-углеводные коллоиды. Они имеют схожую структуру, фармакодинамические и фармакоканетические показатели. В центре каждой макромолекулы находится полиядерный железо-(III)-оксигидроксид со структурой, схожей с ферритином, что ограждает организм от токсического действия несвязанного Fe3+ неорганической природы, так как обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа при незначительном риске образования свободного железа. Этот центр окружён углеводной оболочкой, которая придаёт комплексу высокую стабильность, замедляет высвобождение железа и поддерживает образующиеся формы в коллоидной суспензии [5, 30]. Эффективность и безопасность различных препаратов железа характеризует молекулярная масса препарата: комплексы с низкой молекулярной массой менее стабильны и легче высвобождают железо в плазме крови. Высокомолекулярные соединения более стабильны, высвобождают железо постепенно и более физиологичны. После внутривенного введения многоядерное железосодержащее ядро комплекса захватывается преимущественно клетками ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезёнки и костный мозг). Углеводный остаток метаболизируется и выводится из организма. Железо связывается с трансферрином и ферритином и используется для синтеза гемоглобина, миоглобина и других железосодержащих ферментов [42].

*Олигоизомальтозат железа* представляет собой комплекс гидроксида железа (III). Максимальная разовая доза – 20 мг/кг и должна вводиться не менее 60 мин [5, 68], которые расщепляют олигоизомальтозный комплекс гидроксида железа (III) на железо и олигоизомальтозат. В дальнейшем железо связывается с трансферрином и ферритином и постепенно высвобождают железо в кровь. Олигоизомальтозат метаболизируется и выводится из организма.

Небольшие количества железа выводятся почками и кишечником. Риск передозировки при применении препарата крайне невысок. Препарат обладает низкой токсичностью и хорошей переносимостью, в связи с чем возможно проведение терапии в виде однократной инфузии.

*Карбоксимальтозат железа* также сочетает в себе положительные свойства высокомолекулярных комплексов железа, не содержит декстран и не вызывает реакции гиперчувствительности, может вводиться в высокой дозе [30, 35, 60]. Железо заключено в цельный карбоксимальтозный кокон, который фиксирован к высокостабильному полинуклеарному железу (III). Во время циркуляции в кровяном русле высвобождается незначительное количество железа, основная его часть захватывается макрофагами в печени, селезёнке и костном мозге и, согласно физиологическим звеньям обмена железа в организме, преобразуется в трансферрин и ферритин [42]. Также препарату свойственна низкая токсичность и отсутствие оксидативного стресса, которые определяются медленным высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, по структуре сходного с ферритином [5, 30, 42, 60]. Препарат в терапевтических дозах хорошо переносится пациентами, в том числе находящимися на гемодиализе. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются головная боль и кожные реакции, возникающие побочные эффекты имеют лёгкую или умеренную степень выраженности и проходят самостоятельно [42, 85, 91]. Стоит отметить, что среди противопоказаний к введению препарата присутствует анемия, не связанная с дефицитом железа (например, любая другая микроцитарная анемия) [35]. Также препарат хорошо зарекомендовал себя в применении в случаях острой постгеморрагической анемии, в том числе – при маточных кровотечениях [62].

В препаратах *железа (III) гидроксид сахарозного комплекса* активный компонент препарата представлен железо-сахарозным комплексом. При исследованиях эффективности препарата с помощью радиоактивных меток железа было показано, что выведение железа почками в первые 4 часа после инъекции, содержащей 100 мг железа, составляет менее 5%, через 24 часа суммарная концентрация железа в сыворотке снижается до уровня перед введением препарата, а через 4 недели после введения утилизация железа эритроцитами составляла от 59 до 97% [54]. Введение препарата очень редко осложняется возникновением анафилактоидных реакций, что было показано в нескольких исследованиях [73, 92]. Также не отмечено развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ [42,43].

Сравнительная характеристика препаратов представлена в таблице 4.

*Таблица 4. Сравнительная характеристика препаратов железа для внутривенного введения*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Олигоизомальтозат железа | Карбоксимальтозат железа | Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс |
| Валентность железа в препарате | Fe3+ | Fe3+ | Fe3+ |
| Лиганд | Олигоизомальтоза | Карбоксимальтоза | Сахароза |
| Средняя молекулярная масса комплекса, Да | 1000 | 150 000 | 43 000 |
| Эквивалентное количество железа в 1 мл, мг | 100 | 50 | 20 |
| Максимальная разовая доза в пересчёте на железо | 20мг/кг | 1000 мг | 7мг/кг |
| Минимальная длительность введения одной дозы препарата | Дозозависима: 10 мг/кг - 30 мин 11–20 мг/кг - 60 мин | 15 мин | Дозозависима:  100 мг - 15мин  500 мг - 3,5ч |
| Необходимость проведения тест-пробы | Обязательна. | Не обязательна. | Не является надёжным прогностическим фактором. |
| Период полувыведения, ч | 20 | 07.дек | 6 |
| Реакция с антителами к декстрану | Да | Нет | Нет |

## *Принципы оценки эффетивности терапии*

Для оценки эффективности терапии препаратами железа необходим контроль за динамикой изменений лабораторных показателей красной крови, общего состояния пациента. Также необходимо помнить, что нет разницы по времени ответа костного мозга при пероральном или парентеральном способах введения железа.

Выделяют несколько критериев эффективности терапии [18, 23]:

* ретикулоцитарная реакция (начало реакции ожидается на 3–4 день от начала терапии, пик на 10–12 день);
* подъём уровня гемоглобина, обычно достигается на 3–4 неделе;
* исчезновение клинических проявлений анемии через 1–2 месяца;
* преодоление тканевой сидеропении через 3–6 месяцев от начала лечения (контроль по уровню ферритина).

Также существует понятие устойчивости, или резистентности, к терапии. Резистентностью к ферротерапии называют повышение уровня гемоглобина менее чем на 7 г/л через две недели от начала терапии и отсутствие ретикулоцитарной реакции. При отсутствии эффекта от проводимой терапии тактика ведения пациента должна быть пересмотрена. В первую очередь, необходимо пересмотреть этиопатогенетический аспект возникновения анемии, в частности обратить внимание на возможность отсутствия истинного железодефицита и наличии анемии хронических заболеваний. Также необходимо оценить адекватность дозировки препарата. [29] Помимо этого причинами устойчивости к терапии может быть отказ пациента от приёма препаратов железа, синдром нарушенного всасывания железа или одновременный приём препаратов, нарушающих всасывание железа, продолжающееся кровотечение, и неадекватно низкая степени анемии продукция эритропоэтина [29].

# Особенности лечения и профилактики анемий у беременных

Во время беременности женщине требуется около 1000 мг железа, при том, что присутствует увеличение потребности в железе к более позднему строку гестации. В связи с этим к середине II и III триместрам запасы железа в организме беременной, как правило, истощаются, и диагностируется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов, ферритина. При выборе тактики ведения беременной используются общие принципы. Поскольку анемию беременных расценивают сначала как анемию, связанную с увеличением потребности в железе, то есть железодефицитную, препаратами первой линии являются энтеральные формы [8]. Выбор непосредственно лекарственной формы не играет принципиального значения, однако рекомендовано назначение препаратов двухвалентного железа. При этом необходимо помнить, что беременные в большей степени подвержены осложнениям со стороны пищеварительной системы, таким как диспептические явления, тошнота, рвота, запоры, в связи со структурными изменениями в организме женщины [10].

Парентеральное применение препаратов железа показано беременным при неэффективности проводимой энтеральной терапии, при непереносимости энтеральных препаратов железа, при прогрессировании анемии на фоне проводимой терапии, при необходимости быстро восполнить запасы железа в организме (перед родами или после кровотечения) [6, 8, 36]. Также считается целесообразным применение парентеральных препаратов при формировании анемии беременных на фоне сосуществующего хронического воспаления, поскольку энтеральная терапия в таких случаях неэффективна [76].

При планировании проведения парентеральной терапии препаратами железа у беременных необходимо помнить, что существуют некоторые ограничения, связанные с беременностью. Необходимо отметить, что контролируемых клинических исследований по изучению препаратов олигоизомальтозата железа и карбоксимальтозата железа не проводилось, в связи с чем препараты рекомендуется применять только в клинически оправданных случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Лечение этими препаратами возможно во II и III триместрах беременности, применение препаратов в I триместре беременности не рекомендуется (в исследованиях олигоизомальтозата железа на животных отмечен тератогенный и эмбриотоксичный эффект) [3]. В отношении железа гидрокисд (III) сахарозного комплекса присутствует умеренное количество данных по применению препарата беременными женщинами во II и III триместрах беременности, и каких-либо угроз для матери или новорожденного выявлено не было. Применение препарата в I триместре беременности противопоказано [54,71].

Профилактика анемии беременных показана в следующих случаях:

* в популяциях, где дефицит железа является общей проблемой населения;
* с обильными и длительными менструациями, предшествовавшими беременности;
* при беременностях, следующих друг за другом;
* при многоплодной беременности.

Для предупреждения ЖДА достаточно принимать 1 таблетку (30 мг железа) препарата железа (сульфат железа, глюконат железа, фумарат железа) в день в течение II и III триместра беременности. В I триместре принимать препараты железа не рекомендуется в связи с возможным тератогенным воздействием на плод. Также отрицается необходимость принимать с целью профилактики более одной таблетки, так как избыток железа не всасывается и увеличивает частоту возникновения побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

# ГЛАВА II

# Материалы и методы

## *Материалы исследования*

Исследование проводилось в период с мая 2017 по апрель 2018 года на базе ФГБНУ «НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д. О. Отта».

Критерии включения в исследование:

1. наличие одноплодной беременности;
2. возраст пациенток от 24 до 42 лет;
3. уровень гемоглобина <110 г/л;
4. отсутствие талассемии или любой иной гемоглобинопатии;
5. отсутствие аллергической реакции или непереносимости каких-либо лекарственных средств.

В ходе исследования были изучены истории на 57 беременных с анемиями различной степени тяжести, они были разделены на две группы:

* основная группа: 29 пациенток, получавших внутривенную терапию препаратами железа во II или III триместре беременности. Беременные получали следующие препараты: *железа карбоксимальтозат* (однократное введение в дозировке 1000 мг); *железа (III) гидроксид олигоизомальтозат* и *железа (III) гидроксид сахарозный комплекс* (дробное введение 3-5 раз через 1-2 дня, общая дозировка эквивалентна 1000 мг железа);
* группа сравнения: 28 пациенток, которые не получали в течение беременности каких-либо препаратов железа или получали энтеральные формы препаратов железа, поступили в родильное отделение непосредственно перед родами или во время родов и на момент поступления имели признаки анемии.

Для оценки эффективности внутривенной ферротерапии в зависимости от сопутствующих факторов основная группа разделялась на подгруппы следующим образом:

* по сроку беременности, на котором проводилась терапия: во II триместре (*n=9*) и в III триместре (*n=20*);
* по времени от начала терапии до родов среди беременных, которым терапия проводилась в III триместре: более 14 дней до родов (*n=10*) и менее 14 дней до родов (*n=10*);
* по схеме проведения терапии у беременных, которым терапия проводилась в III триместре: однократная инфузия (*n=7*) препарата и курсовое дробное введение (*n=14*);
* по наличию хронических заболеваний у беременных, которым терапия проводилась в III триместре: женщины, которые не имели хронических воспалительных заболеваний в анамнезе (*n=8*) и имевшие таковые (*n=12*);
* по схеме проведения терапии, среди беременных, имевших хронические воспалительные заболевания, которым терапия проводилась в III триместре: дробное курсовое введение препарата (*n=7*) и однократное введение препарата (*n=5*).

В основной группе средний возраст беременных на момент родов составил 31,6±4,9 лет, среди них 34,5% первородящих старшего возраста. При этом текущая беременность у 41,4% пациенток наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, у остальных – самостоятельно.

В группе сравнения средний возраст беременных составил 31,2±5,8, среди них первородящих старшего возраста - 7,1% и ни одна женщина не проходила программу ЭКО.

Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза женщин основной группы и группы сравнения представлена в таблице 5.

*Таблица 5. Характеристика акушерско-гинекологического анамнеза женщин*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Основная группа | | Контрольная | |
| кол-во | % | кол-во | % |
| ОГА | 21 | 72,4 | 16 | 57,1 |
| Возраст старше 35 лет | 10 | 34,5 | 8 | 28,6 |
| Первородящие | 23 | 79,3 | 9 | 32,1 |
| Первородящие старшего возраста | 10 | 34,5 | 2 | 7,1 |
| Беременность в результате ЭКО | 12 | 41,4 | 0 | 0,0 |
| Беременность в результате ЭКО-ИКСИ | 5 | 17,2 | 0 | 0,0 |
| Рубец на матке после кесарева сечения | 1 | 3,4 | 2 | 7,1 |
| Рубец на матке после миомэктомии | 2 | 6,9 | 0 | 0,0 |
| Аномалии развития внутренних половых органов | 1 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| Любая форма узкого таза | 0 | 0,0 | 2 | 7,1 |

У женщин основной группы чаще встречался отягощённый соматический анамнез:

* дискинезия желчевыводящих путей – у 31% беременных;
* хронический пиелонефрит – у 27,6%;
* хронический гастрит – у 24,1%;
* гипотиреоз – у 20,7%;
* хронический цистит – у 20,7%;
* черепно-мозговая травма – у 13,8%;
* миопия средней или высокой степени – у 13,8%;
* рассеянный склероз – у 3,4%;
* туберкулёз в анамнезе – у 3,4%.

У 22 из 29 женщин имелись в анамнезе хронические воспалительные заболевания, в том числе у 77,3% (17 женщин) – воспалительные заболевания мочеполовой системы. В группе сравнения ОСА присутствовал у 17 из 28 женщин, в том числе хронические воспалительные заболевания в анамнезе у 58,8%, хронические воспаления МПС - у 70% из них (7 женщин).

Полная характеристика отягощённого соматического анамнеза беременных представлена в таблице 6.

*Таблица 6. Структура отягощённого соматического анамнеза у беременных*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Основная группа** | | **Группа сравнения** | |
| **кол-во** | **%** | **кол-во** | **%** |
| Сахарный диабет 1 типа | 2 | 6,9 | 0 | 0,0 |
| Диабетическая ангиопатия сетчатки | 1 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| Диабетическая нефропатия | 2 | 6,9 | 0 | 0,0 |
| Хронический пиелонефрит | 8 | 27,6 | 5 | 17,9 |
| Хронический цистит | 6 | 20,7 | 2 | 7,1 |
| Бактериурия в течение беременности | 6 | 20,7 | 7 | 25,0 |
| Уреаплазменная инфекция | 3 | 10,3 | 2 | 7,1 |
| Хроническая болезнь почек | 1 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| Аномалии развития почек | 2 | 6,9 | 1 | 3,6 |
| Хронический гастрит | 7 | 24,1 | 2 | 7,1 |
| Язвенная болезнь желудка и 12-пёрстной кишки | 1 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| ДЖВП | 9 | 31,0 | 1 | 3,6 |
| Желчнокаменная болезнь | 2 | 6,9 |  | 0,0 |
| Хронический гайморит | 2 | 6,9 | 1 | 3,6 |
| Хронический тонзиллит | 2 | 6,9 | 2 | 7,1 |
| Миопия средней или высокой степени | 4 | 13,8 | 8 | 28,6 |
| Врождённый порок сердца (гемодинамически значимый) | 1 | 3,4 | 1 | 3,6 |
| Гипотиреоз | 6 | 20,7 | 4 | 14,3 |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей | 4 | 13,8 | 2 | 7,1 |
| Рассеянный склероз | 1 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| Туберкулёз в анамнезе | 1 | 3,4 | 0 | 0,0 |
| Травмы (в том числе ЧМТ) в анамнезе | 4 | 13,8 | 0 | 0,0 |

## *Методы исследования*

*Клинические методы* исследования включали в себя ретроспективный анализ историй болезни беременных, родильниц, новорожденных, при котором отдельное внимание обращалось на следующие позиции:

* данные соматического и акушерско-гинекологического анамнеза: выявление хронических заболеваний, их давности и характера течения до и во время беременности, наличия анемии до наступления беременности, особенности течения и исходы предыдущих беременностей.
* данные клинико-лабораторного обследования беременной (роженицы, родильницы): клинический анализ крови, биохимический анализ крови (определение уровней сывороточного железа в плазме крови, уровня ферритина, фолиевой кислоты, витамина В12), общий анализ мочи, иммуноферментный анализ на антитела к возбудителям TORCH-комплекса.
* данные инструментального обследования беременной (роженицы, родильницы): цервикометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости матери, ультразвуковое исследование плода, допплерография, кардиотокография, определение биофизического профиля плода.
* данные о течении настоящей беременности, родов и послеродового периода: наличие осложнений беременности и срок их возникновения, наличие угрозы прерывания беременности, срок, способ и порядок родоразрешения, длительность родов, наличие осложнений в родах или в послеродовом периоде;
* данные о состоянии новорождённого: состояние новорождённого, наличие врождённой патологии или осложнений до выписки из стационара.

*Статистические методы* включали в себя: для обработки параметрических данных использовалась оценка значимости средних величин по t-критерию Стьюдента, для обработки непараметрических данных использовался критерий согласия Пирсона (χ2) с поправкой Йейтса. Различия считались статистически значимыми при уровне достоверности p<0,05.

Результаты представлены в формате M±S и Md, где M - средняя арифметическая, S – стандартное отклонение, Md - медиана.

Для сбора данных, их первичной обработки, анализа, а также статистической обработки использовались программы пакета «Microsoft Office 2013».

# ГЛАВА III

# Результаты

При анализе полученных данных сопоставлялись основные показатели красной крови (уровень гемоглобина, количество эритроцитов, уровень гематокрита) у женщин из основной и контрольной групп. Среди женщин основной группы отдельно рассматривалась динамика показателей красной крови в зависимости от времени проведения терапии (во II и в III триместрах беременности, проведение терапии более и менее чем за 2 недели до родов). Среди женщин, получавших терапию в III триместре, была оценена динамика основных показателей красной крови и эффективность терапии в зависимости режима введения препарата (однократная инфузия всей курсовой дозы и дробное курсовое введение), также эти показатели были оценены у женщин, получавших терапию в III триместре и имевших хронические воспалительные заболевания в анамнезе. Характеристики исследуемых показателей красной крови представлены в таблицах 7-18.

Проведён анализ течения родов у женщин основной группы и группы сравнения: длительности естественных родов и кровопотери в ходе этих родов, частоты возникновения акушерских осложнений и общего состояния новорождённых.

## *Оценка эффективности терапии препаратами железа в течение беременности*

В основной группе до начала терапии уровень гемоглобина в среднем составил 102,1±4,2 г/л, до родов – 113,3±3,4 г/л, после родов – 105,1±6,3 г/л.

В основной группе перед назначением терапии проводилась оценка уровня ферритина, фолиевой кислоты и витамина В12 в крови на разных сроках беременности. Уровень ферритина у беременных во II триместре

*Таблица 7. Характеристика показателей красной крови у женщин в контрольной группе (n=28)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До родов | | | После родов | | | p |
| M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 103,4 | 6,1 | 104 | 94,5 | 5,8 | 95 | P>0,05 |
| Er, \*1012/л | 3,80 | 0,40 | 3,74 | 3,60 | 0,60 | 3,61 | p>0,05 |
| Htc, % | 31,3 | 2,4 | 31,8 | 29,8 | 3,9 | 29,9 | p>0,05 |

*Таблица 8. Характеристика показателей красной крови у женщин в основной группе (n=29)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 102,1 | 4,2 | 102 | 113,3 | 3,4 | 114,5 | p<0,05 | 105,1 | 6,3 | 103,2 |
| Er, \*1012/л | 3,63 | 0,38 | 3,52 | 3,80 | 0,50 | 3,84 | p>0,05 | 3,70 | 1,31 | 3,46 |
| Htc, % | 31,0 | 3,1 | 30,5 | 33,5 | 3,6 | 33,5 | p>0,05 | 30,6 | 4,0 | 30,0 |

*Таблица 9. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию во II триместре (n=9)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | К III триместру | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 102,8 | 6,6 | 106,0 | 115,4 | 6,8 | 117,0 | 115,7 | 6,3 | 118,0 | p>0,05 | 108,7 | 6,9 | 108,0 |
| Er, \*1012/л | 3,41 | 0,25 | 3,45 | 3,72 | 0,35 | 3,85 | 3,78 | 0,39 | 3,84 | p>0,05 | 3,32 | 0,70 | 3,19 |
| Htc, % | 30,2 | 1,7 | 30,2 | 33,5 | 3,8 | 35,2 | 34,2 | 3,1 | 33,5 | p>0,05 | 29,1 | 3,9 | 29,9 |

*Таблица 10. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в III триместре (n=21)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 99,5 | 5,01 | 100,0 | 113,93 | 7,21 | 116,0 | p>0,05 | 106,95 | 7,92 | 105,0 |
| Er, \*1012/л | 3,60 | 0,36 | 3,47 | 3,89 | 0,52 | 3,93 | p>0,05 | 3,86 | 1,50 | 3,54 |
| Htc, % | 29,9 | 2,2 | 30 | 33,7 | 2,8 | 33,8 | p>0,05 | 31,2 | 3,6 | 31,4 |

*Таблица 11. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в III триместре менее, чем за 14 дней до родов (n=10)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | p | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 98,9 | 6,8 | 99,5 | 104,6 | 4,5 | 106 | p>0,05 | 103,6 | 6,2 | 104,5 |
| Er, \*1012/л | 3,70 | 0,40 | 3,72 | 3,59 | 0,52 | 3,65 | p>0,05 | 4,02 | 1,09 | 4,50 |
| Htc, % | 29,9 | 2,9 | 30 | 31,2 | 3,1 | 31,1 | p>0,05 | 30,3 | 2,5 | 31,5 |

*Таблица 12. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в III триместре более, чем за 14 дней до родов (n=10)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 100,1 | 5,6 | 99,3 | 119,1 | 5,8 | 121,2 | p˂0,05 | 108,4 | 7,3 | 110,4 |
| Er, \*1012/л | 3,48 | 0,30 | 3,42 | 4,02 | 0,45 | 4,10 | p>0,05 | 3,60 | 0,59 | 3,55 |
| Htc, % | 29,7 | 1,3 | 29,1 | 35,3 | 2,4 | 35,5 | p>0,05 | 33,4 | 1,2 | 33,0 |

*Таблица 13. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в виде однократной инфузии препарата (n=7)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 96,9 | 5,7 | 95,2 | 105,3 | 6,2 | 106,3 | p>0,05 | 101,3 | 5,8 | 102,4 |
| Er, \*1012/л | 3,51 | 0,24 | 3,50 | 3,60 | 0,40 | 3,60 | p>0,05 | 4,34 | 1,46 | 4,00 |
| Htc, % | 28,8 | 2,6 | 29,2 | 31,5 | 2,9 | 32,3 | p>0,05 | 30,3 | 2,2 | 30 |

*Таблица 14. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в виде дробного введения препарата (n=14)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 100,5 | 4,6 | 101 | 114,4 | 4,9 | 114 | p˂0,05 | 104,3 | 5,1 | 103,2 |
| Er, \*1012/л | 3,60 | 0,40 | 3,50 | 4,00 | 0,51 | 40,05 | p>0,05 | 3,50 | 0,57 | 3,45 |
| Htc, % | 30,3 | 0,8 | 30 | 34,6 | 3,7 | 33,7 | p>0,05 | 31,1 | 3,8 | 32,8 |

*Таблица 15. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в III триместре и не имевших хронических воспалительных заболеваний в анамнезе (n=8)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 100,3 | 4,5 | 103 | 116,3 | 4,9 | 117,5 | p˂0,05 | 108,3 | 7,9 | 98,0 |
| Er, \*1012/л | 3,7 | 0,4 | 3,6 | 4,02 | 0,6 | 4,2 | p>0,05 | 4,2 | 2,2 | 3,8 |
| Htc, % | 31,4 | 2,9 | 31,1 | 34,1 | 4,8 | 34,8 | p>0,05 | 31,4 | 4,7 | 32,6 |

*Таблица 16. Характеристика показателей красной крови у беременных, получавших терапию в III триместре и имевших хроническое воспалительное заболевание мочеполовой системы в анамнезе (n=12)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 98,1 | 5,2 | 99,0 | 113,8 | 5,1 | 116,0 | p˂0,05 | 100,6 | 4,7 | 98,0 |
| Er, \*1012/л | 3,57 | 0,40 | 3,5 | 3,7 | 0,5 | 3,8 | p>0,05 | 3,4 | 0,5 | 3,3 |
| Htc, % | 29,6 | 2,6 | 29,9 | 32,6 | 3,8 | 33,5 | p>0,05 | 29,4 | 3,88 | 30,0 |

*Таблица 17. Характеристика ПКК у беременных, имевших хроническое воспалительное заболевание МПС и получавших терапию в виде дробного введения препарата (n=7)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | р | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 103,6 | 3,6 | 102,9 | 112,4 | 4,3 | 111,5 | p>0,05 | 100,6 | 6,2 | 103 |
| Er, \*1012/л | 3,60 | 1,10 | 3,22 | 4,04 | 1,32 | 4,30 | p>0,05 | 3,74 | 1,23 | 3,51 |
| Htc, % | 29,7 | 3,4 | 30,6 | 32,6 | 3,7 | 32,5 | p>0,05 | 30,3 | 1,84 | 30,8 |

*Таблица 18. Характеристика ПКК у беременных, имевших хроническое воспалительное заболевание МПС и получавших терапию в виде однократной инфузии препарата (n=5)*

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | До лечения | | | До родов | | | p | После родов | | |
| M | S | Md | M | S | Md | M | S | Md |
| Hb, г/л | 98,4 | 3,2 | 99,1 | 106,7 | 6,7 | 108,5 | p>0,05 | 103,2 | 5,8 | 104,6 |
| Er, \*1012/л | 3,65 | 1,42 | 3,75 | 3,84 | 1,84 | 3,50 | p>0,05 | 3,72 | 0,63 | 3, |
| Htc, % | 28,8 | 3,7 | 28,5 | 31,8 | 4,1 | 32,4 | p>0,05 | 31,0 | 1,2 | 31,5 |

(*n=7*) составил 28,2±11,4 мкг/л, в III триместре (*n=5*) – 14,5±3,7 мкг/л, то есть ко II триместру уровень запасов железа в организме у всех беременных был снижен, а к III триместру – на нижней границе нормы. Уровень фолиевой кислоты и витамина В12 у всех женщин (*n=13*) был в пределах нормы. Показатели уровней ферритина, фолиевой кислоты, витамина В12 представлены в таблице 19.

*Таблица 19. Уровни ферритина, фолиевой кислоты, витамина B12 у женщин в основной группе*

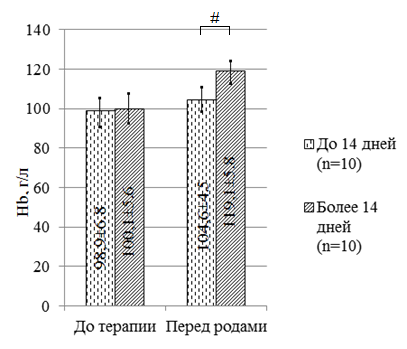
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Название показателя | Показатели в группе | | | | | Референтные значения | | |
| II триместр | | III триместр | | | II триместр | III триместр | |
| Ферритин, мкг/л | | 28,2±11,4 | | 14,5±3,7 | ≥43 | | | ≥12 |
| Фолиевая кислота, нмоль/л | | 29,8±13,5 | | | 7,7-42,7 | | | |
| Витамин В12, пмоль/л | | 251,6±91,4 | | | 141-539 | | | |

В контрольной группе уровень гемоглобина в среднем составил 103,4±6,1 г/л до родов и 94,5±5,8 г/л – после родов. Исходя из этого, можно сказать, что у женщин, получавших терапию препаратами железа в течение беременности, к моменту родов уровень гемоглобина был достоверно выше (*t=2,5, p=0,015*). После родов статистически значимого различия в уровнях гемоглобина у родильниц отмечено не было (*t=1,24, p=0,22*), однако прослеживается чёткая тенденция в сохранении более высокого уровня гемоглобина после родов у родильниц, проходивших лечение. Значимых различий в изменениях количества эритроцитов и уровня гематокрита до и после родов у женщин двух групп нет.

Во II триместре внутривенная ферротерапия проводилась 9 женщинам, и 7 из них перед родами не имели анемии (Hb>110 г/л) (*р<0,01*). Начальный уровень гемоглобина (до начала терапии) составил 102,8±7,2 г/л, уровень гематокрита – 30,±1,7%. К третьему триместру у этих беременных уровень гемоглобина составил 115,4±6,8 г/л, уровень гематокрита – 33,53±3,8%, при этом у одной беременной анемия сохранилась – уровень гемоглобина составлял 94 г/л. Среднее количество дней от начала терапии составило 80,4±35,9 дня, а для беременной с сохранившейся анемией – 37 дней. Средние показатели уровня гемоглобина среди женщин, у которых анемии не наблюдалось к этому сроку (то есть при сроке от терапии более 40 дней, в среднем 86,5± 33,9 дней), составили – 117,5±5,7 г/л, уровень гематокрита – 34,4±2,7% (*n=8*).

Среди женщин (*n=20*), которым терапия проводилась в III триместре, к родам без анемии вышли 6. При этом в случаях, когда терапия препаратами железа проводилась в III триместре, но более, чем за 14 дней до родов, уровень гемоглобина был достоверно (*р<0,05*) больше, чем у беременных, которым терапия препаратами железа проводилась более, чем за 14 дней до родов. Динамика уровня гемоглобина в зависимости от времени, прошедшего от момента начала терапии до родов представлена на рисунке 1.

Сравнение изменений уровня гемоглобина при проведении терапии во II и в III триместрах представлено на рисунке 2.

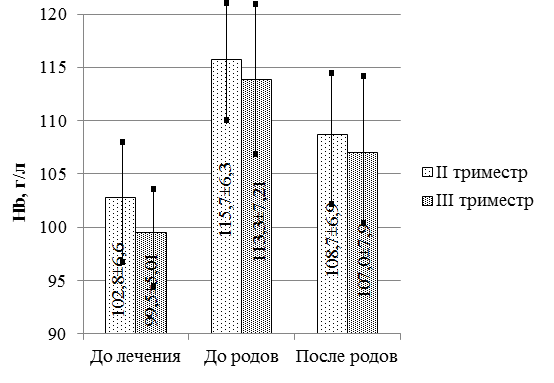


\*

*Рисунок 1. Динамика уровня гемоглобина у беременных основной группы в зависимости от времени от начала терапии до родов*

*(\* - p<0,05, достоверное отличие от начального уровня гемоглобина;*

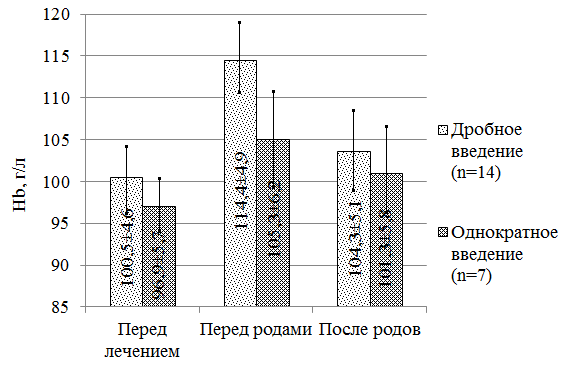
*# - p<0,05, достоверное отличие уровня гемоглобина у сравниваемых групп)*



*Рисунок 2. Динамика уровней гемоглобина у беременных основной группы при проведении терапии во II и III триместрах*

Среди беременных, которым терапия проводилась в III триместре, часть (*n=7*) получала препарат в виде однократной инфузии, а часть (*n=14*) – в виде дробного курсового введения. Динамика уровня гемоглобина представлена на рисунке 3. Следует отметить, что при дробном введении препаратов железа достигнутый эффект от терапии был лучше и имел б*о*льшую тенденцию к сохранению после родов, чем при второй схеме терапии.

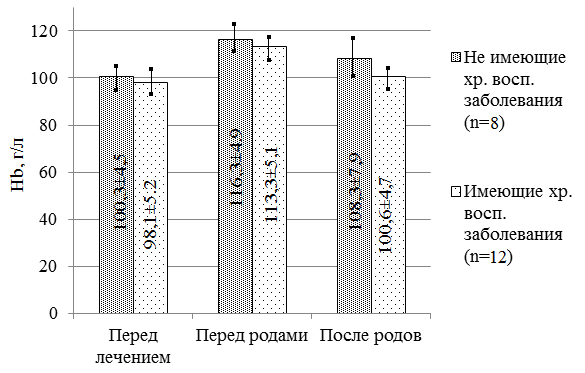
\*



*Рисунок 3. Динамика уровня гемоглобина у беременных основной группы при проведении терапии разными схемами*

*(\* - p<0,05, достоверное отличие от начального уровня гемоглобина)*

Среди беременных, не имевших в анамнезе хронических воспалительных заболеваний (n=8), терапия была эффективна: уровень гемоглобина до начала терапии составлял 100,3±4,47 г/л, перед родами – 116,3±4,9 (*t=2.4, p<0.05*). Среди беременных с хроническими воспалительными заболеваниями в анамнезе проводимая терапия также была эффективна (начальный уровень гемоглобина в среднем составил 98,1±5,2 г/л, перед родами – 113,8±5,1 г/л) (*t=2,1, p<0.05*). Графически эти показатели представлены на рисунке 4. Количество эритроцитов и уровень гематокрита после терапии в обеих группах повышаются, а после родов – снижаются, однако статистически значимых различий в изменениях нет.



\*

\*

*Рисунок 4. Динамика уровня гемоглобина у беременных основной группы при проведении терапии беременным, имеющим хронические воспалительные заболевания в анамнезе и не имеющим таковых*

*(\* - p<0,05, достоверное отличие от начального уровня гемоглобина)*

Беременным, у которых в анамнезе имелись хронические воспалительные заболевания мочеполовой системы, проводилась терапия как однократной инфузией препарата железа, так и по схеме дробного введения. Динамика уровня гемоглобина представлена на рисунке 5. Дробное введение препаратов железа даёт больший подъём уровня гемоглобина к родам и эффект от него в меньшей степени сохраняется в условиях кровопотери в родах, а однократное введение препарата железа имеет тенденцию к более длительному и стойкому эффекту.



*Рисунок 5. Динамика уровня гемоглобина у беременных основной группы при проведении терапии различными схемами беременным с хроническими воспалительными заболеваниями МПС*

## *Оценка течения родов*

План родов у всех женщин, получавших терапию внутривенными препаратами железа и, соответственно, наблюдавшихся или проходивших лечение в стационаре в течение беременности, составлялся на основе полного клинико-лабораторного обследования беременной и плода, а также особенностей течения беременности и полных данных о соматическом анамнезе. Среди беременных контрольной группы только 28,6% (*n=8*) имели госпитализации в стационар в течение беременности, из них непосредственно перед родами в стационаре находилось 5 женщин. Для женщин, поступавших в родильное отделение в родах, план родов составлялся на основании только анамнестических данных, данных обменной карты беременной, объективного обследования и клинико-лабораторных исследований, входящих в клинический минимум.

Характеристика течения родов представлена в таблице 20.

*Таблица 20. Характеристика течения родов у женщин обеих групп*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Основная группа | | Группа сравнения | | χ2 | p |
| Кол-во | % | Кол-во | % |
| Преждевременные роды | 1 | 3,4 | 3 | 10,7 | 0,47 | p˂0,5 |
| Головное предлежание | 26 | 89,7 | 27 | 96,4 | 0,03 | p>0,5 |
| Тазовое предлежание | 1 | 3,4 | 1 | 3,6 | 0,92 | p˂0,5 |
| Задний вид переднеголовного вставления | 2 | 6,9 | 1 | 3,6 | 0 | p>0,5 |
| Многоводие | 0 | 0,0 | 2 | 7,1 | 0,99 | p˂0,5 |
| Естественные роды | 16 | 55,2 | 18 | 64,3 | 0,14 | p>0,5 |
| Слабость родовой деятельности | 0 | 0 | 1 | 3,6 | 0 |  |
| Кесарево сечение | 13 | 44,8 | 10 | 35,7 | 0,24 | p>0,5 |
| Плановое КС | 11 | 37,9 | 3 | 10,7 | 8,85 | p˂0,01 |
| Экстренное КС | 2 | 6,9 | 7 | 25,0 | 3,22 | p˂0,05 |
| Угрожающая гипоксия плода | 5 | 17,2 | 5 | 17,9 | 0,13 | p>0,5 |
| Начавшаяся гипоксия плода | 1 | 3,4 | 4 | 14,3 | 0,92 | p˂0,5 |
| ПОНРП | 0 | 0 | 1 | 3,6 | 0 | p>0,5 |
| Ручное обследование полости матки | 3 | 10,3 | 1 | 3,6 | 0,46 | p˂0,5 |

У женщин контрольной группы преждевременные роды составили 10,7% (*n=3*), в то время как в основной группе преждевременных родов был всего 1 случай (3,4%).

У женщин основной группы в среднем продолжительность естественных родов была дольше, чем у женщин из контрольной группы. Разницу во времени определяла длительность 1 периода родов. Медиана длительности 1 периода у женщин основной группы составила 6 ч 10 мин, у контрольной группы – 5 ч 30 мин. Также можно отметить, что у женщин контрольной группы в среднем 2 период родов протекал быстрее. Характеристика длительности течения естественных родов представлена в таблице 21.

*Таблица 21. Характеристика длительности течения естественных родов*

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Период | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
| M | S | Md | M | S | Md |
| 1 период, ч | 6:20 | 1:27 | 6:10 | 4:47 | 2:34 | 5:30 |
| 2 период, ч | 0:21 | 0:04 | 0:20 | 0:16 | 0:06 | 0:15 |
| 3 период, ч | 0:08 | 0:04 | 0:05 | 0:06 | 0:02 | 0:05 |
| Общая продолжительность, ч | 6:55 | 1:14 | 6:37 | 4:45 | 2:55 | 5:27 |

Частота кесаревых сечений в экстренном порядке в основной группе достоверно (*χ2=4,87,* *р<0,05*) ниже, чем в контрольной группе, при большем количестве плановых операций.

Непосредственными причинами для проведения операций стали в основной группе (2 операции):

* нарастание степени тяжести гестоза на фоне отсутствия эффекта от проводимой терапии;
* начавшаяся гипоксия плода;

в контрольной группе (7 операций):

* начавшаяся гипоксия плода (в 4 случаях);
* преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (в 1 случае);
* вторичная слабость родовой деятельности (в 1 случае);
* преждевременное излитие околоплодных вод у беременной с тазовым предлежанием плода (в 1 случае).

Кровопотеря в родах через естественные родовые пути в контрольной группе составила 298,2±38,7 мл, в основной – 203,4±26,3 мл, что достоверно меньше (*p<0,05*).

Среди всех беременных основной группы (*n=29*) 15 вступили в роды без анемии (уровень Hb>110 г/л), а после родов анемия присутствовала у 6 из них (Hb<110г/л) (*χ2=3,47, p<0.025*).

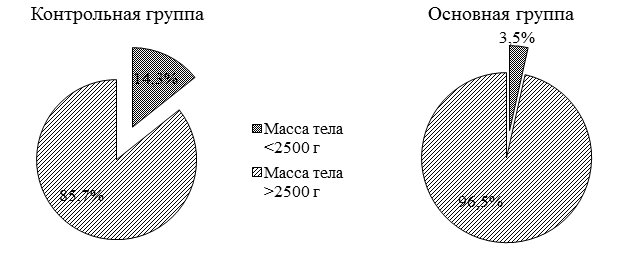
## *Оценка состояния новорождённых*

Оценки по шкале Апгар на 1 и 5 минутах представлены в таблице 22. В основной группе 1 ребёнок родился в состоянии асфиксии, в то время как в контрольной группе – 3, и к пятой минуте жизни двое из этих детей по-прежнему оставались в состоянии асфиксии, а в дальнейшем имели синдром дыхательных расстройств.

*Таблица 22. Оценки по шкале Апгар у новорождённых обеих групп*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Оценка | Основная группа | | Контрольная группа | |
| 1 минута, кол-во | 5 минута, кол-во | 1 минута, кол-во | 5 минута, кол-во |
| «9» | 1 | 3 | 0 | 1 |
| «8» | 18 | 22 | 23 | 23 |
| «7» | 9 | 4 | 2 | 2 |
| «6» | 1 | 0 | 2 | 2 |
| «5» | 0 | 0 | 1 | 0 |

Среди родившихся детей средний вес составил 3452,41±422,71 г и 3321,79±552,67 г в основной и контрольной группах соответственно, и можно сказать, что у беременных, которым проводилась эффективная терапия препаратами железа, присутствует тенденция к большему весу новорождённых. Количество детей с низкой массой тела (<2500г) в контрольной группе было 4 (13,8%), а в основной группе – 1 (3,5%) (*χ2=1,99, p<0,25*) (рисунок 6).



*Рисунок 6. Процентное соотношение маловесных детей в основной группе и в группе сравнения*

Среди родившихся детей у женщин из контрольной группы, имевших на момент начала родов уровень Hb≤105г/л средняя масса новорождённых составила 3286,43±495,63 г, среди женщин, у которых уровень гемоглобина был больше 105 г/л – 3457,14±568,57 г.

Минимальная масса у детей родильниц основной группы пришлась в среднем на 2,8±0,8 день жизни, у детей родильниц из контрольной группы – на 2,5±0,6 день. Среди всех детей, родившихся у женщин основной группы, так и группы сравнения, восстановили свою массу к моменту выписки 10 из 29 и 10 из 28 детей соответственно.

# Обсуждение результатов

В ходе исследования проводилась оценка эффективности проведения внутривенной ферротерапии у беременных при анемиях различной этиологии. На сегодняшний день внутривенный путь введения препаратов железа весьма ограниченно применяется в клинической практике, несмотря на то, что современные препараты редко вызывают системные побочные эффекты, такие как, например, анафилактический шок [18, 29]. В рамках нашего исследования ни одной беременной (*n=29*) не потребовалась отмена препарата или проведение какой-либо дополнительной терапии, направленной на купирование побочных явлений. Специфическими показаниями к проведению терапии являются тяжёлая форма анемии, неэффективность энтеральной терапии, прогрессирование анемии, необходимость за быстрое время восполнить запасы железа беременной (в частности, перед родами с учётом неизбежной кровопотери в родах), нарушения всасывания железа. Также, согласно данным последних исследований, показанием может быть анемия на фоне хронических заболеваний, среди которых чаще всего встречаются фоновые заболевания воспалительного характера (хр. цистит, хр. пиелонефрит, хр. гастрит и др.). Наиболее распространённым маркёром дефицита железа является определение уровня ферритина в крови, однако присутствуют данные о том, что его уровень может повышаться при наличии АХЗ [20, 80, 81, 82, 95]. У 8 из 13 (61,5%) беременных, у которых оценивался уровень ферритина, также присутствовали хронические воспалительные заболевания в анамнезе, и ни у одной из них не наблюдалось повышение уровня ферритина в крови. В то же время, отсутствие подобных изменений было ожидаемо: в течение беременности расход железа в организме женщины увеличивается, и увеличивающаяся потребность в железе может преобладать над действием факторов, стимулирующих его сохранение, особенно на фоне вялотекущего хронического заболевания, находящегося вне обострения. Эти данные согласуются с литературными [66, 77, 89]. Кроме того, АХЗ часто является диагнозом-исключением, и в Российской Федерации не распространены наиболее достоверные способы её диагностики (например, определение уровня растворимых рецепторов к трансферрину в сыворотке крови).

При рассмотрении результатов проведения терапии на различных сроках беременности следует отметить несколько важных моментов: при более раннем (во II триместре) проведении терапии её эффективность была больше, при том, что на момент начала терапии во II триместре уровень гемоглобина у беременных был несколько выше, чем перед началом проведения терапии у беременных в III триместре. А значит, при более раннем начале терапии, даже в случаях, когда патогмоничные показатели находятся на нижней границе нормы, существует возможность предупредить как развитие анемии, так и усугубление её степени тяжести, учитывая нарастающую потребность в железе с увеличением срока беременности. В сравнении эффективности терапии при проведении её в сроки более или менее двух недель до родов, уровень гемоглобина к моменту родов в первом случае у беременных был достоверно (*р<0.05*) больше. Конечно, проспективно оценить подобный ход в реальной клинической практике может быть затруднительно, и терапия менее, чем за две недели до родов, тоже даёт прирост уровня гемоглобина и количества эритроцитов, пусть и не столь значимый.

Терапия препаратами железа проводилась по двум концептуально разным схемам: части пациенток препарат вводился однократно в дозировке 1000 мг эквивалента железа, а части – в виде дробной курсовой терапии при такой же общей дозировке эквивалента железа. Примечательно, что при проведении терапии в виде дробного курса эффект от неё был более выражен: как увеличение показателей красной крови с момента проведения терапии до родов, так и тенденция к сохранению б*о*льших цифр после родов.

При оценке динамики показателей красной крови у беременных, имеющих хронические воспалительные заболевания (у которых можно предполагать наличие АХЗ) и не имеющим таковых, была выявлена эффективность проводимой терапии, как в первой подгруппе, так и во второй. Эти данные согласуются с литературными [32, 35, 41, 71]. Можно отметить, что общий уровень показателей красной крови у беременных с хроническими воспалительными заболеваниями был несколько ниже (различия статистически не значимы). Подобная картина вероятно может быть связана с активностью гепсидина и запасанием частью железа в макрофагах и в виде гемосидерина, однако для подобных утверждений необходимо более подробное исследование про- и воспалительных факторов у конкретных пациенток. Также изучали зависимость эффекта от терапии у беременных с предполагаемой АХЗ от схемы её проведения. Статистически значимой разницы получено не было, однако прослеживается следующая тенденция: при дробном введении препаратов эффект наступает более выраженный (от момента начала терапии до родов), но менее стойкий, чем при проведении терапии путём однократной инфузии препарата. Учитывая особенности фармакодинамики железо-углеводистых комплексов [16, 35, 68], можно предположить, что подобный результат связан с использованием экзогенного железа организмом: при поступлении сравнительно небольшого количества железа организм способен практически сразу перенаправить его на гемопоэз, в то время как при однократном поступлении большого количества субстрата, какая-то его часть более длительное время находится в депонированном виде, и нельзя исключить того, что часть железа переходит в депонированное под действием гепсидина, а значит не будет использовано организмом для гемопоэза.

В отношении особенностей течения родов у беременных основной и контрольной групп, стоит отметить, что анемия беременных (как и анемия, возникшая до беременности) может быть только фактором в возникновении самых разных осложнений и практически никогда не будет тем пусковым моментом, который провоцирует ту или иную ситуацию. Среди женщин контрольный группы, которые не получали в течение беременности эффективной терапии анемии, отмечено большее количество преждевременных родов, значимо большее количество кесаревых сечений, проведённых в экстренном порядке и достоверно большая кровопотеря в естественных родах. Длительность родов у женщин основной группы была дольше, чем у женщин из контрольной группы. Скорее всего, это обусловлено тем, что доля первородящих в основной группе была гораздо больше, чем в контрольной – 79,3% против 32,1%, а также в основной группе у большого числа женщин присутствовала соматическая патология.

Общее состояние новорождённых в основной группе (оценка по шкале Апгар) было лучше, чем в контрольной группе: к 5 минуте в основной группе не было детей, находящихся в состоянии асфиксии, в то время как среди детей группы сравнения оценка у двоих детей состояние было оценено на 6 баллов, а в дальнейшем их состояние осложнилось синдромом дыхательных расстройств. Масса детей при рождении в основной и контрольной группах не имела статистически значимых различий, однако присутствует тенденция к большему весу новорожденных у родильниц, которым проводилась внутривенная ферротерапия, а также тенденция к большему весу новорождённых присутствует в контрольной группе у женщин, вступивших в роды, имея уровень гемоглобина 105-110 г/л по сравнению с женщинами, у которых уровень гемоглобина на момент начала родовой деятельности составлял менее 105 г/л. Среди детей основной группы количество маловесных новорождённых (с массой менее 2500 г) меньше, чем в контрольной группе (3,5% против 13,8%). Подобные статистически не оправданные различия в весе могут быть связаны с анемией у матери, и это согласуется с данными литературы в таком ключе: с одной стороны, при наличии анемии у матери плод всегда страдает меньше, чем беременная, поскольку его компенсаторные механизмы достаточно велики, а также за счёт увеличения транспорта железа через плаценту и наличия запаса железа в самой плаценте. С другой стороны, любая недостаточность железа – это в какой-то, пусть даже самой небольшой, степени гипоксия для плода, а значит, у него повышается риск отставания в развитии и формировании гипотрофии.

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия при беременности – патология, которая имеет очень широкое распространение по всему миру [3, 18, 36]. Она является фактором развития акушерских осложнений (таких как гипоксия плода, кровотечения в родах и послеродовом периодах, слабость родовой деятельности и др.), а также может оказывать опосредованное влияние на степень зрелости новорождённого и развитие ребёнка первых лет жизни [1, 2, 37, 54, 65, 72].

В настоящей работе было изучено применение современных концепций лечения анемий различной этиологии у беременных, произведена оценка эффективности внутривенной терапии анемий у беременных, в том числе применение различных схем проведения терапии. Также проведён анализ исходов беременности для матери и плода как среди женщин, у которых проводимая в течение беременности терапия анемии была эффективна, так и среди женщин, у которых роды протекали на фоне анемии.

В ходе исследования выявлено статистически значимое повышение уровня гемоглобина у всех женщин, которым проводилась терапия, в том числе среди беременных, которым терапия проводилась во II триместре, в III триместре, а также на сроке беременности, составившем более или менее 14 дней до родов. Изменения других показателей красной крови (количество эритроцитов и уровень гематокрита) имели тенденцию к увеличению, но разница до и после проведения терапии не была достоверной. Показана эффективность внутривенного применения препаратов железа у беременных с сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями, которые, помимо возрастающей потребности организма матери в железе в течение беременности, также могли способствовать развитию анемии. В сравнении схем проведения терапии (однократная инфузия и дробное курсовое введение эквивалентных дозировок препаратов железа) отмечен более выраженный эффект при проведении терапии в виде дробного курсового лечения, однако этот эффект неоднозначен среди женщин, имевших хронические воспалительные заболевания в анамнезе.

При анализе течения родов получены данные о том, что среди пациенток, которые не получали эффективной терапии анемии в течение беременности, достоверно больше количество кесаревых сечений по экстренным показаниям, а также большее число преждевременных родов. Среди беременных, которым проводилась терапия внутривенными препаратами железа, отмечается статистически значимая меньшая кровопотеря при естественных родах. При эффективном лечении анемии в течение беременности и при вступлении этих беременных в роды без анемии, анемия не появляется в послеродовом периоде у статистически оправданного большинства женщин.

Среди новорождённых из основной группы выявлено меньшее количество состояний асфиксии при рождении, и их вес имел тенденцию к большему по сравнению с новорожденными из контрольной группы.

Подводя итог всему вышеописанному, можно утверждать, что проведение внутривенной ферротерапии анемий различной этиологии при беременности эффективно на любых сроках, начиная со II триместра. На скорость и выраженность развития эффекта оказывают влияние различные факторы: соматическая патология (наличие хронических заболеваний), срока беременности, при котором проводится терапия, применяемая схема проведения терапии. Эффективное лечение анемии позволяет исключить её как фактор возникновения осложнений в родах, однако при этом нельзя говорить об исключении возникновения акушерских осложнений как таковых ввиду многофакторности их этиологии.

**ВЫВОДЫ**

1. Проведение терапии анемии внутривенными препаратами железа показано беременным при отсутствии эффекта от терапии пероральными препаратами железа, при прогрессирующем нарастании анемии в течение беременности, при наличии анемии средней или тяжёлой степени и доношенном или близком к доношенному сроку беременности, а также при наличии хронических заболеваний.
2. Терапия анемии внутривенными препаратами железа эффективна при применении их у беременных с анемиями различной этиологии (истинный железодефицит, функциональный железодефицит).
3. Более раннее проведение внутривенной ферротерапии приводит к лучшим результатам: при проведении внутривенной ферротерапии во II триместре перед родами достоверно (*р<0,01*) меньшее количество женщин имеет анемию, в III триместре (более, чем за две недели до родов) к моменту родов, и уровень гемоглобина у этих беременных выше (*р<0,05*), чем у беременных, которым терапия проводилась за две недели до родов и менее.
4. Среди женщин, которые не получали эффективной терапии анемии в течение беременности выявлено увеличение частоты преждевременных родов и достоверное увеличение частоты возникновения показаний к экстренным операциям кесарева сечения; среди новорожденных этой группы общее состояние детей хуже, а также присутствует тенденция к меньшему весу по сравнению с новорожденным из основной группы.
5. Проведение эффективной терапии анемии препаратами железа способствует более благоприятным исходам родов как для матери, так и для плода.
6. Проведение внутривенной ферротерапии является эффективным методом лечения анемий различной этиологии в течение беременности.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В., Маевская Н.Ф. Диагностика и лечение послеродовой субинволюции матки // Критические состояния в акушерстве и гинекологии: материалы III Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции. – Петрозаводск, 2005. – С. 28–31.
2. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для медицинских ВУЗов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 704с.
3. Акушерство: национальное руководство / под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н.. Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 1088с.
4. Андреичев Н.А., Балеева Л.В. Анемия хронических заболеваний // Российский медицинский журнал. – 2014. – №2. – С.50-55.
5. Атаджанян А.С. Анемия у беременных: клинико-патологические подходы к ведению беременности // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – №5. – С. 56–63.
6. Белошевский, В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. Воронеж, 2000. – 121 с.
7. Бобров, С. А. Анемический синдром у беременных женщин: вопросы патогенеза, диагноза и лечения: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01. – СПб. – 2011. – 145 с.
8. Бурлев В.А. Коноводова Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2–е изд., испр. и доп. Под ред. В.Н. Серова и Г.Т. Сухих. Т. 1 «Акушерство и неонатология». М., –2010. – С.393–405
9. Бурлев В.А., Коноводова Е.Н., Орджоникидзе Н.В. и др. Лечение латентного дефицита железа и железодефицитной анемии у беременных// Рос. вестн. акуш.–гин. – 2006. – № 1. – C.64–68.
10. Волкова, С.А. Основы клинической гематологии: учебное пособие / С.А. Волкова, Н.Н. Боровков. — Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии, 2013. — 400 с.
11. Гематология : национальное руководство / под ред. О. А. Рукавицына. – М.: ГЭОТАР–Медиа, 2017. – 784 с.
12. Гороховская Г.Н., Зимаева Ю.О. и др. // Трудный пациент. – 2007. – №9. – С.35–41.
13. Громова О. А., Ребров В. Г. Железо как необходимый нутриент // Акушерство и гинекология. – 2012. – №2. – С. 46–52.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Анализ молекулярных механизмов воздействия железа (II), меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии // Клиническая фармакология и фармаэкономика. – 2010. – №1. – С. 1–9.
15. Демидова А.В.Анемии / А.В.Демидова. – М.: МЕДпресс–информ, 2005. – 64 с.
16. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Физиология метаболизма железа // Анемия. – 2004. – №1. – С.3–10.
17. Изменения системы крови в клинической практике : [монография] / А. Н. Богданов, С. В. Волошин, Т. Г. Кулибаба [и др.]. – Санкт–Петербург : Фолиант, 2017. – 169 с.
18. Кулаков В.И., Серов В.Н. Железодефицитная анемия и беременность // Здоровье женщины. – 2015. – №9. – С. 21–24.
19. Лебедев В.А., Пашков В.М. // Трудный пациент. – 2010. – №8. – С.20–24.
20. Левина А.А., Казюкова Т.В. и др. Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. – 2008. – Том 87. №1. – С. 67–74.
21. Ловцова Л.В. Влияние препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов при лечении железодефицитной анемии у беременной // Медицинский альманах. –2011. – №4(17). – С. 177–180.
22. Лукина Е. А., Цветаева Н.В., Сметанина Н.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению вторичной перегрузки железом: клинические рекомендации. Москва: 2014. – 17с.
23. Маклоч А.В., Анастасевич Л.А., Филатова Н.Н. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста // Репродуктивная эндокринология. – 2013. – №5(13). – С. 22–27.
24. Мещерякова Л.М., Левина А.А., Цыбульская М.М. и др. Лабораторные возможности дифференциальной диагностики анемий // Онкогематология. – 2015. – Том 10. №2. – С. 46–50.
25. Милованов Ю., Милованова С., Козловская Л. Анемия при хронической болезни почек // Врач. – 2010. – №6. – С. 28–32.
26. Пересада О.А., Котова Г.С., Солонко И.И. Железодефицитная анемия при беременности // Медицинские новости. – 2013. – №2. – С. 6–12.
27. Полянин А.А., Тарасова М.А., Аржанова О.Н., и др. Железодефицитная анемия беременных: учебное пособие пособие / под ред. Айламазяна Э.К. – СПб. – 2002. – 16 с.
28. Прохоренко Т.С., Çима А.П., Саприна Т.В. и др. К вопросу о дифференциальной диагностике анемического синдрома у беременных // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – №16 (1). – С.140–151.
29. Рахманова Р. Т., Зайцева О. Е., Шигаев Н. И. и др. Железодефицитная анемия и беременность // MIR. – 2012. – №2. – С.74–77.
30. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О., и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 17. – С. 1–7.
31. Серов В.Н. Профилактика осложнений беременности и родов // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 16. – С.889–892.
32. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и соавт. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Учебное пособие. Под ред. Г.Т.Сухих и Т.А. Протопоповой, М. – 2009. – 80 с.
33. Тарасова И.С., Чернов В.М. Эволюция внутривенных препаратов железа // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №58. – С.22–26.
34. Тарасова Н. Е., Теплякова Е. Д. Феррокинетика и механизмы её регуляции // Журнал фундаментальной медицины и биологии. –2012. –№1. – С.10–16.
35. Феринжект. Монография по препарату. Издание компании Такеда. –2009. – 88 с.
36. Хашукоева А.З., Агаева М.И. и др. Современные подходы к лечению железодефицитной анемии у больных с гинекологической патологией // Лечащий врач. – 2017. – №12. – С. 23–29.
37. Хух Р., Брейман К. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде. Пер. с англ. М.: Триада; –2007. №73. – С.191–8.
38. Цветаева Н.В., Левина А.А., Мамукова Ю.И. Основы регуляции обмена железа // Клиническая оногематология. – 2010. – Том 3. №3. – С. 278–283.
39. Цветкова О.А. Медико–социальные аспекты железодефицитной анемии // РМЖ. – 2009. – Т.17, № 5.– С. 387–390.
40. Чазова И.Е., Фомин В.В., Пальцева Е.М. Прямой ингибитор ренина алискирен: новые возможности защиты почек при артериальной гипертонии. Клиническая нефрология. –2009. – №1. – С.44—9.
41. Чернов В.М., Тарасова И.С. Современные возможности лечения анемии у беременных женщин // Медицинский совет. – 2017. – №2. – С. 26–30.
42. Чушков Ю. В. Современные возможности коррекции дефицита железа в акушерстве и гинекологии // Гинекология. – 2014. – Том 13. №6. – С. 44–47.
43. Шалина Р.И., Кутакова Ю.Ю., Бреусенко Л.И. и др. Оценка эффективности применения препарата Венофер при железодефицитных состояниях после акушерских кровотечений. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – №1(3). – С. 37–42.
44. Allen L.H. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome // Am. J. Clin. Nutr. –2000. – №71. – С.1280–1284.
45. Arija V., Fargas F., March G. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial // BMC Pregnancy Childbirth. – 2014. – №14(1).
46. Bauer J.H., Reams G.P. The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. Arch. Intern. Med. – 1995. – №155 (13). – С.1361—8.
47. Bauer KA. Hematologic changes in pregnancy. In: Post TW, editor. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate. – 2016.
48. Best C.M., Pressman E.K., Cao C. Maternal iron status during pregnancy compared with neonatal iron status better predicts placental iron transporter expression in humans. // FASEB Journal. – 2016. – №30. – С.3541–50.
49. Breymann C. Iron deﬁciency anemia in pregnancy // Seminars in Hematology. –2015. –№52. – С.339–47.
50. Cao C., Fleming MD. The placenta: the forgotten essential organ of iron transport // Nutrition Reviews. –2016. –№74. – С.421–31.
51. Cao C., O’Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: aupdate // Nutrition Reviews. – 2013. – №71. –С.35–51.
52. Chen Y., Li G., Ruan Y. et al. An epidemiological survey on low birth weight infants in China and analysis of outcomes of full–term low birth weight infants // BMC. Pregnancy Childbirth. – 2013. – 13(242).
53. Dale J., Burritt M., Zinsmeister A. Diurnal variation of serum iron, iron–binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels // American Journal of Clinical Pathology. – 2002. –№117(8). – С.802–8.
54. Devasenapathy N., Neogi S. B., Zodpey S. Is intravenous iron sucrose the treatment of choice for pregnant anemic women? // Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2012. – №39. – С. 619–626.
55. Domellof M., Braegger C., Campoy C. et al. Iron requirements of infants and toddlers // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. – 2014. – №58. – С.119–129.
56. Elizabeth M. The Reproductive Ecology of Iron in Women // Yearbook Of Physical Anthropology. – 2016. – №(159). – С.172–195.
57. Frazer D., Anderson G. Iron Imports. Intestinal iron absorption and its regulation // American Journal of Physiology. – 2005. – №289. – С.631–635.
58. Frazer D.M., Anderson G.J. The regulation of iron transport // Biofactors. – 2014. – №40. – С.206–214.
59. Ganz T. Molecular control of iron transport // Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – №18. – С.394–400.
60. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations // Portuguese Journal of Nephrology & Hypertension. – 2009. – №23(1). – С.11–6.
61. Goddard A.F., James M.W., Mclntyre A.S., Scott B.B. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia // British Society of Gastroenterology. – 2011.
62. Gordon SS et al. Iron carboxymaltose, a new intravenous iron agent for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding // American College of Obstetricians and Gynaecologists. 108S.
63. Guida C., Altamura S., Klein F.A., et al. A novel inﬂammatory pathway mediating rapid hepcidin–dependent hypoferremia // Blood. – 2015. – №125. – С.2265–75.
64. Haase V.H. The VHL tumor suppressor in development and disease: functional studies in mice by conditional gene targeting // Seminars in Cell and Developmental Biology. – 2005. –№16. – С.564–74.
65. Hadley C., DeCaro J.A. Does moderate iron deﬁciency protect against childhood illness? A test of the optimal iron hypothesis in Tanzania // American Journal of Physical Anthropology. – 2015. –№157. – С.675–679.
66. Harju E. Clinical Pharmacokinetics of Iron Preparations // Clinical Pharmacokinetics. – 1989. – №17(2). – С.69–89.
67. Hedengran K.K., Nelson D., Andersen M.R. et all Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deﬁciency—a prospective cohort study // The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. – 2015. – №29. – С.1506–1508
68. Jahn M.R., Andreasen H.B., Fütterer S., et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (MonoFer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications // European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2011. –№78. – С.480–91.
69. Kemna E., Pickkers P., Nemeth E. et al. Time course analisis of hepcidin, serum iron and plasma cytokine levels in humans injected with LPS // Blood. – 2005. – №106(5). – С.1864–1866.
70. Koenig M.D., Tussing–Humphreys L., Day J., et al. Hepcidin and iron homeostasis during pregnancy // Nutrients. – 2014. – №.6. – С.3062–83.
71. Kriplani A., Mahey R., Dash B., et al. Intravenous iron sucrose therapy for moderate to severe anaemia in pregnancy // Indian Journal of Medical Research. – 2013. – №.138. – С.78–82
72. Lee S., Guillet R., Cooper E.M., et al. Prevalence of anemia and associations between neonatal iron status, hepcidin, and maternal iron status among neonates born to pregnant adolescents // Pediatric Research. – 2016. – №79. – С.42–8.
73. Macdougall I., Bailie G., Ridchardson D. et al. Worldwide safety profile of iron sucrose injection (Venofer): analysis of 1 044 477 patients from 1992 to 2001 // Journal of the American Society of Nephrology. – 2001. – №12.333A.
74. Maxwell P. HIF–1: An oxygen response system with special relevance to the kidney // Journal of the American Society of Nephrology. – 2003. – №14. – С.2712–22.
75. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deﬁciency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome // The Proceedings of the Nutrition Society. – 2014. – №73. – С.9–15.
76. Moretti D., Goede J., Zeder C., et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice–daily doses in iron–depleted young women // Blood. –2015. – №126. – С.1981–1989.
77. Nairz M., Haschka D., Demetz E. Iron at the interface of immunity and infection // Frontiers in Pharmacology. – 2014. – №.5. – С.152–158.
78. Naz U. Comparison of obstetric outcome in terms of the risk of low birth weight, preterm delivery, cesarean section rate and anemia in primigravid adolescents and older primigravida // Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2014. – №24(2). – С.131–4.
79. Nemeth E., Rivera S., Gabajan V. et al. IL6 mediates hypoferremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // The Journal of Clinical Investigation. – 2004. – №113 (9). – С.1271–1276.
80. Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. Hepcidin a putative mediator of anemia of inflammation is a type II acute phase protein // Blood. – 2003. – №101. – С.2461–2463.
81. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A. et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2002. –№99. – С.4596–4601.
82. Nicolas G., Chauvet C., Viatte L. et al. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia and inflammation // The Journal of Clinical Investigation. – 2002. – №110. – С.1037–1044.
83. Palacios Santiago. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview // The Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012, Article ID 846824.
84. Ru Y., Pressman E., Cooper E., at al. Iron deﬁciency and anemia are prevalent in women with multiple gestations // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2016. – №104. –С.1052–60.
85. Seid M.H. et al. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – №199(4). – С.431–7.
86. Shah Y.M., Xie L. Hypoxia–inducible factors link iron homeostasis and erythropoiesis // Gastroenterology. – 2014. –№146. – С.630–42.
87. Simavli S., Derbent A., Uysal S., et al. Hepcidin, iron status, and inﬂammation variables among healthy pregnant women in the Turkish population // The Journal of Maternal–Fetal & Neonatal Medicine. – 2014. – №27. – С.75–79.
88. Smith T.G., Roblins P.A., Ratelife P.J. The human side of hypoxia–inducible factor // British Journal of Haematology. – 2008. – №141. – С.325–34.
89. Sonnweber T., Nachbaur D., Schroll A., et al. Hypoxia induced downregulation of hepcidin is mediated by platelet derived growth factor BB // Gut. – 2014. – №63. – С.1951–9.
90. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy British Committee for Standards in Haematology. — July 2011.
91. Van Wyck D.B. et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial // Obstetrics & Gynecology (The Green Journal). – 2007. – №110(2 Pt 1). – С.267–78.
92. Van Wyck D.B., Cavallo G., Spinowitz B.S. et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial // American Journal of Kidney Diseases. – 2000. – №36. – С.88–97.
93. Venofer Package Insert. American Regent Laboratories, Inc.: Shirley, NY 2000.
94. Wang C., Babitt J. L. Hepcidin Regulation in the Anemia of Inflammation // HHS Public Access. – 2016. – С. 15.
95. Weinstein D.A. Roy C.N., Fleming M.D. et al. Inappropriate expression of hepcidin is associated with ironrefractory anemia: implications for the anemia of chronic disease // Blood. – 2002. – №100. – С.3776–3781.
96. Yoon D., Pastore Y.D., Divoky V. et al. Hypoxiainducible factor1 deficiency results in dysregulated erythropoiesis signaling and iron homeostasis in mouse // The Journal of Biological Chemistry. – 2006. – №281(35). – С.2703–2711.
97. Zhang X., Rovin B. H. Beyond anemia: hepcidin, monocytes and inflammation // The Journal of Biological Chemistry. – 2013. – №394(2). – С. 231–238.

# ПРИЛОЖЕНИЯ

*Приложение 1*

Публикации по теме исследования:

Юсенко. С.Р. Влияние внутривенной ферротерапии у беременных на течение родов и послеродового периода // Материалы LXXIX научно–практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины–2018». – СПб. – 2018. – С. 10–11.

*Приложение 2*

Доклады по теме исследования:

