

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова”

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АИАРИ Манел

**РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПЦИДИНА И ЭНДОГЕННОГО
ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ
АНЕМИЯХ БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

д. м. н., И.М. Мирон

д. м. н., профессор В.Г. Демихов

Рязань 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНЕМИЙ БЕРЕМЕННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Актуальность проблемы анемий беременных (влияние анемии на течение беременности, родов и здоровье плода и новорожденного)	14
1.2 Эпидемиология анемий беременных	16
1.3 Современное понимание патогенеза анемий беременных	22
1.4 Особенности диагностики анемий беременных	29
1.5 Современные терапевтические опции и лечебно-диагностическая тактика при анемиях беременных	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	46
2.1 Дизайн исследования	46
2.2 Общая характеристика беременных женщин	46
2.2 Характеристика материала и методы лабораторного обследования	59
2.3 Статистические методы	60
ГЛАВА 3. ГЕПЦИДИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ	63
3.1 Концентрация гепцидина в сыворотках крови женщин в различные периоды физиологической беременности	63
ГЛАВА 4. ГЕПЦИДИН И ЭРИТРОПОЭТИН ПРИ АНЕМИЯХ БЕРЕМЕННЫХ	69
4.1 Концентрация эритропоэтина и гепцидина в сыворотках крови беременных с анемией	69
4.2 Результаты исследования продукции ЭПО при анемиях беременных	77
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ С РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ ФЕРРОТЕРАПИИ ПРИ АНЕМИЯХ БЕРЕМЕННЫХ	82
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	91
ВЫВОДЫ	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	100
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	101

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ – анемии беременных

АХБ – анемия хронических болезней (син. анемия воспаления)

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГЦ – гепцидин

ДЖ – дефицит железа

ЖДА – железодефицитная анемия

ЖДС – железодефицитный синдром

ИНФ- γ – интерферон-гамма

НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

СЖ – сывороточное железо

ТФР – трансферриновый рецептор

ФДЖ – функциональный дефицит железа

ФС – ферритин сыворотки

ЭПО – эритропоэтин

рчЭПО – рекомбинантный человеческий ЭПО

ЭПО-Р – эритропоэтиновый рецептор

AUC – area under the curve (площадь под характеристической кривой)

CI 95% - Confidence interval (доверительный интервал)

Cut-off point – оптимальная точка разделения диагностического теста

Hb – гемоглобин

Ht – гематокрит

J – Youden индекс (совокупная оценка чувствительности и специфичности)

+PV – positive predictive value (прогностическая ценность положительного результата теста)

-PV – negative predictive value (прогностическая ценность отрицательного результата теста)

Ret – ретикулоциты

Se – sensitivity (чувствительность)

Sp – specificity (специфичность)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Анемии беременных (АБ) до сих пор остаются одной из серьезных проблем здравоохранения в области охраны материнства и детства [21, 88, 143]. Распространенность данной патологии достаточно высока в России, странах бывшего СССР, особенно среднеазиатском регионе, а также развивающихся странах Юго-Восточной Азии, в Индии и Африканском континенте. При этом АБ ассоциируются с рядом неблагоприятных последствий, среди которых наиболее значимую доказательную базу имеют увеличение риска преждевременных родов (<37 недель), повышенный риск маловесных новорожденных (<2500 г) и послеродовая материнская депрессия [4, 35, 122, 103]. Железодефицитная анемия (ЖДА) долгое время считалась наиболее частым видом анемий, развивающихся во время беременности. Однако в исследовании В.Г. Демикова (2003) и в одном из крупных исследований распространенности ДЖ в США (Camden Study 2001-2007) было показано, что количество не железодефицитных анемий у беременных больше, чем ЖДА [6, 124]. Этот и другие факты, в частности, установленный феномен неадекватно низкой продукции эритропоэтина (ЭПО) степени тяжести анемии, синдром системного воспалительного ответа, обусловленный избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, позволили сформулировать гипотезу мультифакторного патогенеза АБ, которая является основной в настоящее время [7]. Было показано, что АБ может проявляться как один, а чаще комбинация из двух или трех железодефицитных синдромов (ЖДС): абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит железа и депонирование железа [70]. Многие авторы считают, что АБ относятся к состояниям, дифференциальная диагностика при которых трудна и требует тщательного анализа нарушений эритропоэза и метаболизма железа [140]. Основное различие между ЖДА и анемией сходной с анемией воспаления, характерных для беременности, заключается в том, что ЖДА ассоциируется с абсолютным дефицитом железа, а анемия воспаления

развивается вследствие воздействия комплекса факторов, то есть имеет мультифакторный патогенез. По этой причине дифференциальная диагностика и выбор терапевтической тактики при АБ, особенно во второй половине беременности, представляют трудную задачу. К сожалению, в акушерской практике дифференциальная диагностика АБ часто основывается только на показателях Hb и сывороточного железа (СЖ), что не позволяет выделить тот или иной ведущий ЖДС и, следовательно, выбрать правильную тактику терапии. Тест на ферритин сыворотки (ФС), как метод “золотого стандарта” диагностики дефицита железа плохо внедряется в работу медицинских организаций 1 и 2 уровня. К тому же возможности его применения ограничиваются характерными свойствами острофазового белка. В связи с этим большой интерес вызывает гепцидин – белок, образующийся в гепатоцитах, который в настоящее время считается основным регулятором обмена железа и ключевым фактором в развитии анемии воспаления. Показано, что данный тест мог бы быть полезным в дифференциальной диагностике анемий в клинической практике. Предлагается использовать гепцидин в качестве предиктора эффективности пероральной ферротерапии [77]. Однако, данных о роли гепцидина при физиологической беременности и в развитии АБ недостаточно.

Несмотря на то, что пероральная ферротерапия является “золотым стандартом” при АБ, внутривенные препараты железа и рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) все шире используются в акушерской практике. Одной из клинических ситуаций, при которых врачу приходится делать выбор между гемотрансфузией, внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапией является АБ, которая “обнаруживается” за 2-3 недели до родов. При этом данных о сравнительной эффективности внутривенной и рчЭПО терапии практически нет.

Таким образом, актуален поиск современных диагностических тестов, которые могли бы улучшить возможности трудной дифференциальной диагностики АБ, сделать более рациональной лечебно-диагностическую тактику.

Целесообразно определить наиболее эффективный метод терапии АБ, который можно было бы использовать для быстрого повышения Нв, например за 2-3 недели до родоразрешения.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературных данных свидетельствует, что роль гепцидина во время беременности недостаточно изучена. В зарубежной литературе этой теме посвящен один литературный обзор M.D. Koenig et al. (2014), в котором авторы указывают, что малое количество исследований с небольшим количеством беременных не позволяют сделать однозначных выводов о значении гепцидина при нормальной и патологической беременности. Подчеркивается, что концентрация гепцидина снижается во время беременности, однако не указываются возможные причины такого снижения. Указывается на необходимость продолжения исследований по изучению гепцидина у беременных, в частности определения его роли как диагностического маркера.

В одном из исследований, проведенных в России на небольшой группе беременных, была предпринята попытка оценить роль гепцидина в развитии анемии беременных [15]. Количество “гепцидина” в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA), основанного на принципе конкурентного связывания. Были отмечены очень высокие уровни показателя у беременных, что дает основания предполагать, что авторы исследования определяли уровень прогормона – прогепцидина, не имеющего диагностической ценности. По мнению авторов, уровень определяемого ими показателя в сыворотке крови позволяет дифференцировать анемию хронических болезней (АХБ) от ЖДА во время беременности. Авторами получен патент на изобретение “Способ дифференциальной диагностики анемии у беременных” (RU 2407011 С1), что подчеркивает актуальность проблемы.

Цель исследования

На основании оценки концентраций гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови оптимизировать лечебно-диагностическую тактику при анемиях у женщин во второй половине беременности.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию гепцидина в сыворотках крови здоровых женщин в различные триместры беременности.
2. Оценить уровни гепцидина при различных анемиях беременных и установить диагностическую ценность теста на гепцидин.
3. Определить значения эндогенного эритропоэтина и оценить адекватность продукции эритропоэтина при железодефицитной анемии и анемиях смешанного генеза у беременных.
4. Сравнить эффективность внутривенной и комбинированной с рекомбинантным человеческим эритропоэтином ферротерапии при лечении анемий во второй половине беременности.
5. Определить диагностическую ценность и прогностическую значимость теста на эритропоэтин для выбора лечебной тактики при анемии беременных.

Научная новизна результатов исследования

Установлено, что концентрация гепцидина снижается в течение нормальной беременности. Этот процесс может иметь решающее значение в повышении абсорбции железа во 2-3 триместрах, поскольку гепцидин блокирует всасывание железа. Впервые установлена высокая диагностическая ценность теста на гепцидин для диагностики ЖДА у беременных, оптимальная точка разделения 7,4 мкг/л с чувствительностью 97,3%, специфичностью 90,9% и площадью под характеристической кривой (AUC) 0,916.

При обследовании женщин с различными анемиями беременных выявлено, что неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии отмечается не только в группе анемий смешанного генеза (60,9%), но и при ЖДА беременных (35,9%). Этот факт может объяснять высокую резистентность к внутривенной ферротерапии у женщин, не ответивших на лечение пероральными препаратами железа. Впервые установлен диагностический уровень сывороточного ЭПО в точке разделения 45 МЕ/л (Sp -100%, Se – 95%), позволяющий прогнозировать ответ на внутривенную ферротерапию.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования получены данные, которые указывают на важную роль гепцидина и ЭПО в патогенезе анемий беременных, в частности в процессах регуляции обмена железа и эритропоэза во время беременности. Полученные данные о снижении концентрации гепцидина в течение беременности могут объяснить повышение абсорбции железа во второй половине беременности.

Исследование показало, что тест на гепцидин имеет высокую диагностическую ценность для диагностики ЖДА беременных. При значении гепцидина <7,4 мкг/л тест с высокой вероятностью подтверждает ДЖ у беременной. Гепцидин больше 7,4 мкг/л может указывать на высокий риск резистентности к пероральным препаратам железа.

Установлено, что диагностический уровень ЭПО>45 МЕ/л позволяет прогнозировать хороший ответ на внутривенную ферротерапию. Разработанный на основании выявленных диагностических критериев гепцидина и ЭПО алгоритм выбора лечебной тактики при анемиях во второй половине беременности рекомендован для внедрения в клиническую практику.

Методология и методы исследования

Предмет исследования: диагностические тесты на ГЦ и ЭПО, эффективность лечения АБ во второй половине беременности.

Объект исследования: беременные с ЖДА и анемиями смешанного генеза. Теоретическая база: работы отечественных [6,15] и зарубежных [67, 70, 77, 117] ученых в области диагностики, лечения и оценки эффективности терапии АБ.

Методологией является оценка точности/эффективности маркеров ДЖ и эффективности эритропоэза: совокупность лабораторных методов (биохимический, иммуноферментный и общий анализы крови), экспертных оценок, аналитического и статистического методов (описательная статистика, непараметрические критерии).

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Концентрация гепцидина снижается в течение физиологической беременности.
2. Тест на гепцидин имеет высокую диагностическую ценность и точность для диагностики ЖДА беременных. Тест рекомендуется для дифференциальной диагностики анемий беременных.
3. Неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии отмечается и при анемиях смешанного генеза и при ЖДА беременных.
4. Диагностический тест на ЭПО может быть предиктором эффективности внутривенной терапии при анемиях во второй половине беременности.
5. Комбинированная с рчЭПО ферротерапия более эффективна для лечения анемий беременных во второй половине беременности, чем применение внутривенных препаратов железа.
6. Для лечения анемий беременных за 2-3 недели до предполагаемого срока родов высокоэффективна комбинированная терапия рчЭПО с внутривенным железом.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология. Медицинские науки – и областям

исследования п. №1 «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины», п. №4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных».

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования обусловлена тем, что работа выполнена на большом клиническом материале – обследованы 78 женщин с физиологическим течением беременности с различным гестационным сроком, 116 беременных с анемиями различного генеза (93 - ЖДА и 23 – анемии смешанного генеза), 27 небеременных женщин с ЖДА и 10 здоровых небеременных женщин. При выполнении работы использовали современные, соответствующие цели и задачам методы обследования, а также современные адекватные задачам методы программной статистической обработки полученных данных.

Апробация результатов исследования

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии РязГМУ им. акад. И.П.Павлова 03 марта 2017 года, протокол № 1.

Проведение диссертационного исследования было одобрено Ученым советом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по вопросам медицинской этики (Заключение № 4 от 26.11.2013 г.), что подтверждено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол № 03 от 08.11.2013 г.).

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на XXVI Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов (Рязань, декабрь 2013); III Межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемии в XXI веке» (Рязань, октябрь 2015);

XXVIII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов (Рязань, декабрь 2015); Рязанской областной научно-практической конференции акушеров-гинекологов (Рязань, март 2016); 21 Конгрессе Европейской гематологической ассоциации (ЕНА), Копенгаген, Дания, июнь 2016.

Внедрение результатов исследования в практику

Использование диагностического теста на ЭПО для диагностики АБ внедрено в практику работы (ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр») (акт внедрения от 01.03.2017).

Алгоритм выбора лечебной тактики при анемиях во второй половине беременности в зависимости от уровня гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови применяется в практике НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Основные научные положения используются в научной и педагогической работе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (акт внедрения от 06.03.2017).

Личный вклад автора

Подбор пациентов, разработка протоколов исследования, анализ литературы, сбор материала для проведения лабораторных исследований, интерпретация лабораторных результатов, статистический анализ, подготовка основных публикаций по теме исследования, оформление работы выполнены лично автором диссертационной работы.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 28 работу отечественных и 118 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 32 рисунками.

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

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

Широкое распространение и негативное влияние на здоровье населения делают анемию одной из наиболее серьезных проблем здравоохранения во всем мире. Анемия является независимым фактором риска повышенной летальности у пациентов с хроническими заболеваниями и беременных женщин. Тяжелая анемия увеличивает риск летального исхода в указанных группах пациентов в несколько раз. В Индии 16% материнской смертности обусловлено анемиями [30]. В 2014 году в структуре причин материнских потерь в России первое место принадлежало экстрагенитальным заболеваниям, в том числе анемии, второе – преэклампсии, третье – кровотечениям, опять же связанным с тяжелой анемией [10]. Выкидыши, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода и повышенный риск рождения маловесных (<2500 г.) новорожденных являются наиболее частыми, доказанными в рандомизированных исследованиях последствиями АБ (рис. 1) [34, 107, 119, 123]. Наиболее опасны ДЖ и ЖДА в первом триместре беременности. Развитие анемии в начале и середине беременности ассоциируется с двухкратным увеличением риска преждевременных родов [107, 123, 124].

Ассоциация ранней АБ (в первом триместре беременности) с преждевременными родами была подтверждена многочисленными исследованиями в США, Великобритании, Китае, Непале, Египте [46, 57, 80, 108, 119]. В то же время некоторые авторы не выявили негативного влияния умеренной анемии и дефицита железа, отмеченных у женщин во втором триместре беременности, на течение их беременности и родов [42].

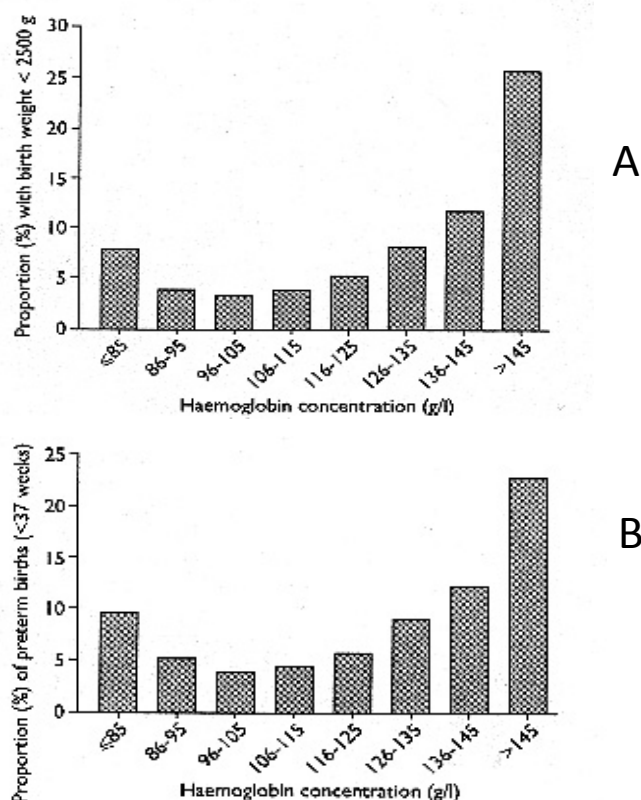


Рис. 1. Удельный вес маловесных новорожденных (А) и частота преждевременных родов (<37 недель) (В) у женщин с различным уровнем Нв во время беременности

Существуют противоречивые данные о влиянии запасов железа у беременной на метаболизм железа у плода. Ряд авторов указывают, что новорожденные от железодефицитных женщин имеют более низкие запасы железа [33,44]. В некоторых исследованиях сообщалось о наличии у них при рождении низких оценок по шкале Апгар, неврологических и психических нарушений [139]. Однако большинство исследователей считают, что запасы железа у плода не зависят от содержания железа в организме матери. Перенос железа от матери через плаценту регулируется потребностями плода, осуществляется даже против градиента концентрации и, главным образом, происходит в III триместре беременности. Вот почему развитие ДЖ возможно лишь у недоношенных детей (рожденных до этого срока), а у доношенных новорожденных не ранее 6 месячного возраста (или немного раньше, в случае

бурного роста малыша, удваивающего вес при рождении до этого срока). Именно поэтому скрининг на ДЖ в ряде стран рекомендуется проводить у новорожденных 6-12 месяцев [93].

Имеются данные о том, что АБ является для новорожденного предиктором диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте [139]. Следует заметить, что указанные неблагоприятные последствия АБ, как правило, ассоциируются с уровнем НЬ < 90 г/л. При уровне НЬ 90-110 г/л во второй половине беременности прогноз для женщины и ребенка благоприятный. Такая умеренная анемия в III триместре беременности ассоциируется даже со сниженным риском преждевременных родов [124]. В то же время повышение концентрации НЬ выше 120 г/л в этом периоде гестации чревато высоким риском развития осложнений (преэклампсии). По мнению В.А. Белошевского (2000) гемодилюция у беременных является эффективным физиологическим механизмом, ограничивающим отрицательные последствия гиперкоагуляции, характерной для второй половины беременности [3]. По этой причине стремление к максимальному повышению уровня НЬ при лечении АБ является необоснованным и опасным.

1.2 Эпидемиология анемий беременных

Данные о частоте ДЖ и ЖДА у беременных женщин значительно варьируют. На рисунке 2 представлены данные ВОЗ о распространенности АБ в мире. Наиболее низкая частота заболеваний отмечается в США и в странах Западной Европы, наиболее высокая – в странах Юго-Восточной Азии, Индии и на Африканском континенте. Россия относится к странам с умеренным уровнем распространения АБ [144].

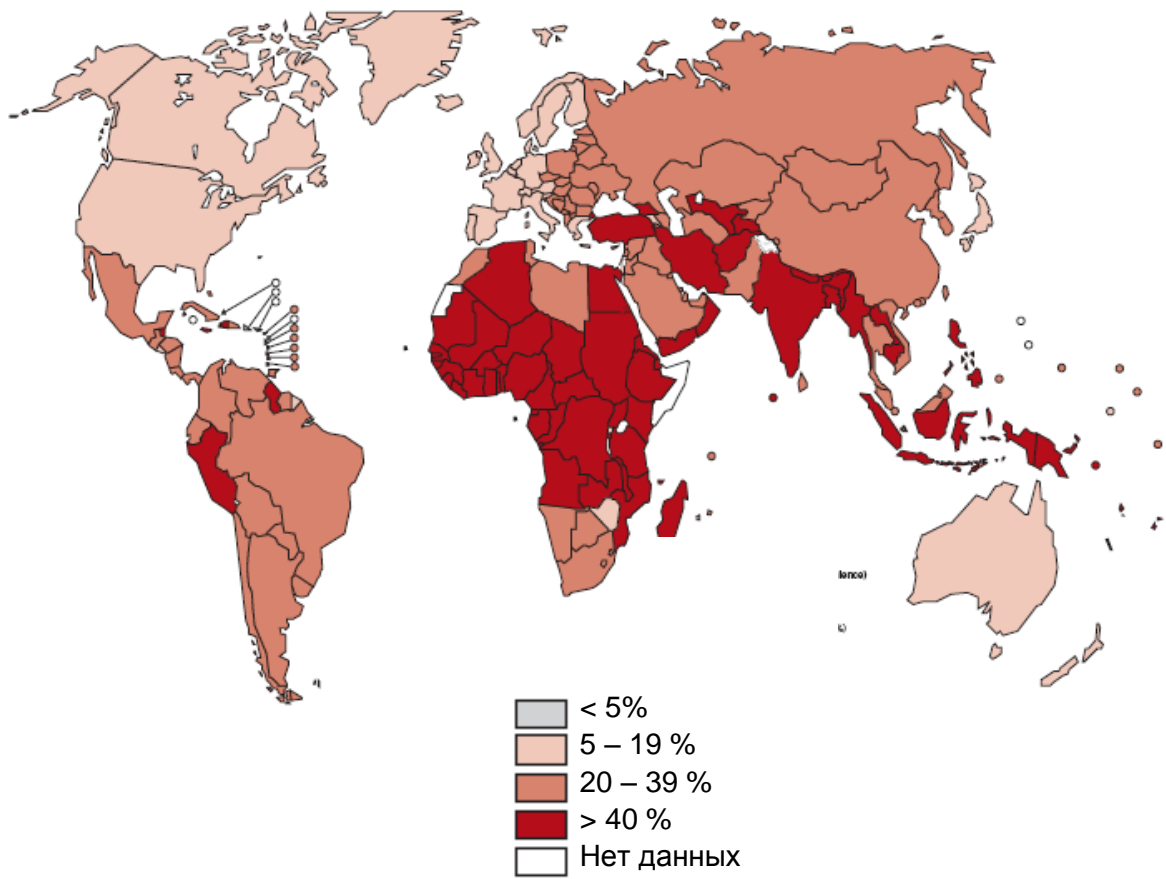


Рис. 2. Распространенность анемий у беременных женщин в различных регионах мира

В отечественной акушерской практике распространенность ДЖ у беременных женщин принято считать высокой. Большинство исследователей, изучавших АБ, указывают на ДЖ, как наиболее частую причину развития анемии во время беременности. По данным М.М. Шехтмана, анемии составляют 90% болезней крови у беременных, причем 9 из 10 беременных женщин с уровнем $Hb < 110$ г/л страдают ЖДА [27]. S. Sifakis, G. Pharmakides (2000) указывают, что ЖДА выявляется у приблизительно 75% беременных с анемией [131]. B.S. Alper et al. (2000) выявили ЖДА у 54% беременных с подтвержденной анемией [32]. Существует зависимость между частотой выявления ДЖ у беременных женщин и уровнем социально-экономического развития в данном регионе.

В индустриально развитых странах мира распространенность ДЖ у беременных женщин не высока, тогда как в развивающихся странах она может

достигать 80% и выше [72, 143]. В таблице 1 представлены данные о распространенности ДЖ у беременных женщин в некоторых странах мира.

Таблица 1

Распространенность дефицита железа у беременных женщин в различных странах мира

Страна	ДЖ (включая железодефицитную анемию) %	Железодефицитная анемия (% от общего числа беременных женщин)
Швейцария, Hess S.Y. et al., 2001 [29]	19	3
Скандинавские страны, Haram K. et al., 2001 [72]	18 – 25	
Германия, Bergmann R.L. et al., 2002 [89]	40,7	13,6
Россия, Демихов В.Г. и соавт., 2002 [22]	32,3 (I триместр – 19,4 II триместр – 32,7 III триместр – 38,0)	14,7 (I триместр – 7,5 II триместр – 9,1 III триместр – 22,9)
США, Baker W.F. , 2000 [40]		20 (I триместр - 9 II триместр - 14 III триместр 37)
Эквадор, Yerez R. et al., 1987 [91]	46	27,2
Нигерия, Daouda H. et al., 1999 [92]	47,8	27,6
Иран, Karimi M. et al., 2002 [96]		28,5
Индия, Trivedi S.S., Puri M., 2008 [139]		77

В исследовании, проведенном в Бельгии на 2200 беременных женщинах, анемия была выявлена у 4,3% из них в I триместре и у 31% женщин в III триместре беременности [106]. Среди всех беременных с анемией удельный вес ЖДА составил 35% и 75% в I и III триместрах беременности соответственно. В Тунисе распространенность анемий у беременных женщин в 1995 году составила 35,4%, однако к 2011 году снизилась до 28,9% [69].

По мнению Д.Я. Димитрова (1980), частота истинной ЖДА во время беременности редко превышает 30%. Согласно Омарову С.М.А, она наблюдается у 15-30% беременных, а по данным Dieckman – 37,5% (результат статистического изучения 5000 случаев по указанию Британского медицинского совета) (цит. по Димитров Д.Я.). Согласно точке зрения некоторых авторов в конце беременности практически у всех беременных женщин имеется скрытый ДЖ, причем у 1/3 из них развивается ЖДА [12,24,126].

По данным В.Г. Демихова и соавт. ДЖ был выявлен у 145 (32,2%) из 450 беременных [22]. Диагноз ДЖ был верифицирован на основании комбинированного лабораторного обследования, включавшего использование биохимических тестов и сывороточного ферритина, как имеющих для диагностики ДЖ максимальную диагностическую ценность [137,140,145].

Анемии были выявлены у 161 (35,8%) из 450 беременных женщин. Беременные женщины с анемией составили 22 (23,7%) из 93, 42 (25,5%) из 165 и 97 (50,5%) из 192 от числа обследованных в I, II и III триместрах беременности, соответственно. Тенденция к значительному увеличению количества АБ во второй половине беременности была отмечена и И.С. Тарасовой и соавт. (2007), обнаружившими АБ у 26,4%, 26,2% и 36,5% женщин в I, II и III триместрах беременности соответственно [2].

Таблица 2

Частота различных стадий дефицита железа у беременных женщин в течение беременности

Стадия дефицита железа	Триместры			Всего	
	абс.	%		450	100
	I n*=93	II n=165	III n=192		
ИЗЖ	5 (5,4%)	18 (10,9%)	13 (6,8%)	36	8,0
ЖДЭ	6 (6,5%)	21(12,7%)	16 (8,3%)	43	9,6
ЖДА	7 (7,5%)	15 (9,1%)	44 (22,9%)	66	14,7
Всего женщин в состоянии дефицита железа	18 (19,4%)	54 (32,7%)	73 (38%)	145	32,3

* – число обследованных женщин в каждом триместре

Удельный вес женщин с ЖДА среди обследованных беременных женщин составил 7,5%, 9,1%, и 22,9% в I, II и III триместрах, соответственно (табл. 2).

Полученные результаты позволили сравнить собственные данные о распространенности ДЖ во время беременности с опубликованными данными зарубежных исследований. Частота ДЖ у беременных женщин в России сравнима с распространенностью ДЖ среди беременных женщин в США, значительно меньше, чем в развивающихся странах (Эквадор, Нигерия) и Индии и существенно превышает этот показатель в Западной Европе (Швейцария, Бельгия, Скандинавские страны) (табл. 1).

В исследовании Демихова В.Г. из 161 беременных с анемиями ЖДА была выявлена у 66 (41%) и не ЖДА у 95 (59%) (табл. 3).

Таблица 3

**Удельный вес железодефицитной и не железодефицитной анемий в
различные периоды беременности**

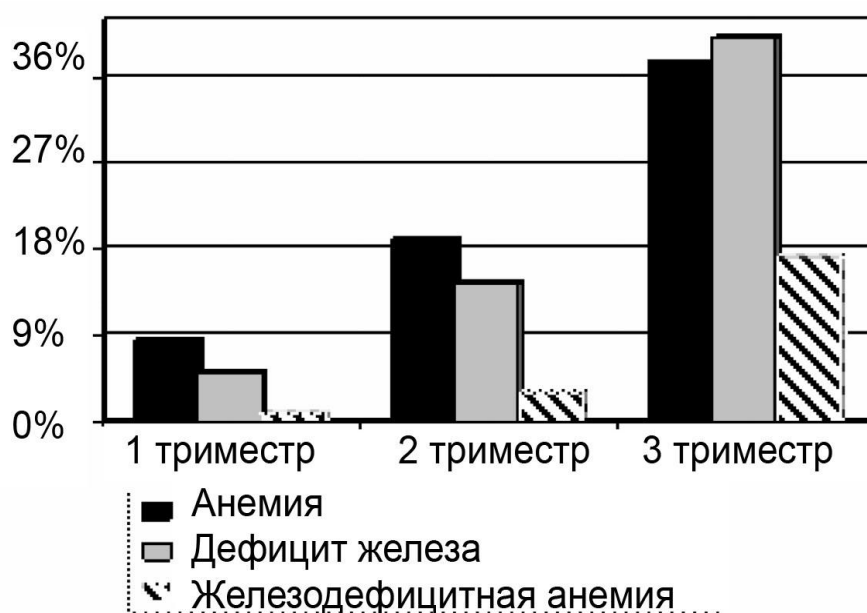
Вид анемии	Триместры			Всего	
	I	II	III	абс.	%
ЖДА	7 (7,5%)*	15 (9,1%)	44 (22,9%)	66	41,0
неЖДА	15 (16,1%)	27 (16,4%)	53 (27,6%)	95	59,0**
Всего	22 (23,6%)	42 (25,5%)	97 (50,5%)	161	100,0

* - в скобках даны % от общего числа обследованных женщин в каждом триместре

** - $p < 0,05$

Подобные результаты, были получены в одном из крупных исследований распространенности ДЖ в США (Camden Study 2001-2007), которые представлены на рисунке 3. [124].

Количество беременных с анемией значительно увеличивалось во второй половине беременности: 5%, 14,4% и 40% в I, II и III триместрах соответственно. Причем удельный вес ЖДА составил всего 0,9% в I триместре, 3% во II триместре и 17% в III триместре. Таким образом, ЖДА составляет менее половины анемий, зарегистрированных во время беременности. Эти данные свидетельствуют о том, что АБ имеют мультифакторный характер, а ДЖ является важной, но не единственной причиной развития анемии во время беременности, что может затруднять диагностику и выбор лечебной тактики при АБ.



Примечание: Критериями анемии были: I и III триместры – 110 г/л, II триместр – 105 г/л. ДЖ верифицировали при уровне ферритина сыворотки <12 мкг/л и насыщении трансферрина железом <15%.

Рис. 3. Распространенность анемий и дефицита железа у беременных в США по данным исследования Camden Study (2001-2007) [124]

1.3 Современное понимание патогенеза анемий беременных

За последние 20 лет, которые образно называют “золотым веком биологии железа” был сделан ряд важных открытий, которые значительно улучшили понимание механизмов регуляции обмена железа и эритропоэза. Это позволило существенно улучшить понимание патогенеза анемии хронических болезней, анемии при злокачественных новообразованиях, в том числе АБ. Сегодня АБ уже не ассоциируют только с простым дефицитом железа. Патогенез анемий беременных является мультифакторным и представляет собой сложное комбинированное нарушение эритропоэза и обмена железа.

Приоритет в изучении гемопоэза у беременных принадлежит отечественным исследователям, которые впервые показали повышение

активности костномозгового кроветворения в течение беременности [5,14]. Y. Beguin, G. Lipscei при обследовании 317 беременных женщин выявили постепенное увеличение уровня ЭПО к моменту родов: 19,1 МЕ/л, 28,4 МЕ/л и 37,7 МЕ/л в I, II и III триместрах соответственно [45]. Такое физиологическое усиление эритропоэза направлено на обеспечение увеличения объема эритроцитарной массы во время беременности, которое может достигать 25-35% [83, 84, 90,116]. Полученные В.Г. Демиховым (2003) данные так же свидетельствовали об ЭПО-зависимом усилении эритропоэза в течение нормальной беременности, что соответствует данным ряда зарубежных авторов [45, 66, 74, 82].

Весьма важным и дискуссионным является вопрос о причинах повышения эритропоэтической активности во время нормальной беременности. Учитывая, что гипоксия является основным регулятором эритропоэза наиболее логичной является гипоксическая гипотеза стимуляции кроветворения у беременных. В первом триместре беременности почечный кровоток значительно увеличивается, что обуславливает уровень эндогенного ЭПО, который практически не отличается от такового у небеременных женщин. Однако во второй половине беременности происходит перераспределение в пользу маточно-плацентарного кровообращения, кровоток в почках снижается, что приводит к гипоксии, стимуляции ГИФ и повышенной продукции ЭПО. С другой стороны, доказанной является продукция ЭПО клетками трофобласта. Однако роль плацентарного ЭПО в модуляции эритропоэза во время беременности окончательно не ясна. А обнаружение ЭПО-Р на поверхности клеток трофобласта и эндотелиальных клеток фетоплацентарных кровеносных сосудов (которые экспрессируют ЭПО-Р, но не лиганд) свидетельствует об аутокринных и паракринных свойствах ЭПО, вырабатываемого в плаценте [36, 120]. В связи с этим основными функциями плацентарного ЭПО являются обеспечение пролиферации, дифференцировки и выживания клеток трофобласта, а также фетоплацентарного ангиогенеза.

В то же время для АБ характерны нарушения эритропоэза, такие же как при АХБ и анемии при хронической почечной недостаточности [140]. Y. Beguin et al. (1991) исследовали адекватность продукции ЭПО степени тяжести анемии у беременных женщин. Было показано, что уровни ЭПО были относительно низкими степени тяжести анемии ($O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$) в 10% случаев АБ в III триместре и в 25% случаев в первых двух триместрах. В период с 9 по 16 недели беременности неадекватно низкая продукция ЭПО степени анемии отмечалась у 34% беременных с анемией [45]. Первые результаты применения рекомбинантного ЭПО в клинической практике показали высокую эффективность в лечении АБ, что косвенно указывало на нарушение эритропоэза у беременных с анемией [63, 118].

Исследования В.Г. Демихова и соавт. (2003, 2015) показали, что развитие АБ обусловлено либо неэффективным эритропоэзом (вследствие дефицита железа и других факторов, необходимых для нормального эритропоэза, при более или менее адекватной стимуляции костного мозга ЭПО), как это наблюдается при ЖДА, либо гипопролиферативным эритропоэзом (вследствие неадекватно низкой продукции ЭПО), как при АХБ и анемии с нормальными показателями обмена железа, либо тем и другим, как при ЖДА на фоне инфекции (табл. 4) [6, 7].

Таблица 4

Виды нарушений эритропоэза при анемиях беременных

Вид анемии	Неэффективный эритропоэз	Гипопролиферативный эритропоэз
ЖДА	+	±*
ЖДА на фоне инфекции	+	+
АХБ		+
Анемия с нормальными показателями обмена железа		+

Примечание: * - относительно низкий коэффициент обратной корреляции Hb -ЭПО и $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$ (табл. 3.2) свидетельствуют о том, что у части беременных с ЖДА имеет место некоторое угнетение продукции ЭПО

Для исследования состояния эритропоеза при АБ В.Г. Демихов (2003) использовал группу из 172 беременных с анемией. На основании клинко-лабораторных данных все анемии были разделены на IV группы: I – ЖДА (n=55), II – ЖДА на фоне инфекции (n=17), III – АХБ (n=13) и IV – анемия с нормальными показателями обмена железа (n=87). В качестве контрольной использовали группу из 20 небеременных женщин с ЖДА.

Оценку адекватности продукции ЭПО проводили на основании определения отношения логарифма определяемого (О) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО}$ отношение) [117]. Продукцию ЭПО считали неадекватно низкой степени анемии при $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$. В качестве математической модели адекватности продукции ЭПО степени анемии использовали зависимость Нб-ЭПО, полученную в эталонной группе небеременных женщин с ЖДА.

Наиболее адекватная продукция ЭПО была выявлена в группе беременных с ЖДА ($r = - 0,54$, $O/P \log \text{ЭПО} = 0,84 \pm 0,04$). Однако, как и во всех других трех группах беременных с анемией, показатель $O/P \log \text{ЭПО}$ в них достоверно отличался от $O/P \log \text{ЭПО}$ в контрольной группе (табл. 5). В наиболее многочисленной IV группе анемий с нормальными показателями обмена железа, продукция ЭПО также была неадекватной степени анемии ($r = - 0,14$, $O/P \log \text{ЭПО} = 0,68 \pm 0,03$).

Полученные данные наглядно продемонстрировали, что неадекватно низкая продукция эндогенного ЭПО степени тяжести анемии часто наблюдается при АБ. На это указывали значения коэффициента $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$ при всех АБ и достоверно отличающиеся значения коэффициента корреляции Нб-ЭПО в группах беременных с анемией, по сравнению с группой контроля (табл. 5).

Анализ адекватности продукции ЭПО степени анемии при различных видах анемий беременных

Вид анемии	Нб (г/л)	Уравнение линейной регрессии	Коэффициент корреляции (r)	О/П log (ЭПО)	p
Контрольная группа	96,2± 3,0	ЭПО = - 0,02Нб + 3,27	- 0,83	0,99± 0,03	-
ЖДА	98,1± 1,3	ЭПО = -0,02Нб + 3,46	- 0,54	0,84± 0,04	<0,01
ЖДА+инфекция	96,7± 1,9	ЭПО = 0,03Нб - 2,07	0,82	0,73± 0,05	<0,00 1
АХБ	96,1± 3,1	ЭПО = 0,08Нб + 19,78	0,05	0,80± 0,05	<0,01
Анемия с нормальными показателями обмена железа	99,2± 0,8	ЭПО= -0,20Нб + 36,9	- 0,14	0,68± 0,02	<0,00 1

К наиболее важным причинам снижения продукции ЭПО у беременных с анемией относятся избыточная продукция провоспалительных цитокинов, повышение синтеза гепцидина гепатоцитами и гиперэстрогемия [23].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов является одним из важных патофизиологических механизмов угнетения продукции ЭПО [53, 54, 64, 110, 111, 113]. А.М. Vanucchi et al. показали, что ИНФ-γ самостоятельно или в комбинации с ФНО-α оказывает ингибирующее влияние на продукцию ЭПО клетками человеческой гепатомы Нер3В [86]. В ряде исследований было отмечено выраженное влияние ИНФ-γ на развитие АХБ [97,100,101,105].

Механизм действия ИНФ-γ был недостаточно ясен до тех пор, пока S. Taniguchi et al. не показали, что ингибирующий эритропоэз эффект ИНФ-γ, помимо собственно угнетения продукции ЭПО, может быть связан и с редукцией ЭПО-Р на поверхности костномозговых эритроидных клеток [87]. Тем самым избыточная продукция ИНФ-γ может быть причиной гипопролиферативного

эритропоза даже у пациентов с повышенным уровнем ЭПО. Источником избыточной продукции ИНФ- γ и других провоспалительных цитокинов могут быть: 1) плацента в условиях гипоксии (ишемии), 2) Т-лимфоциты, стимулированные различными инфекционными патогенами при осложненной беременности [39, 43, 60, 98, 133].

Одной из причин гипопролиферативного эритропоза при АБ также может быть повышение в сыворотке крови концентрации эстрогенов в течение гестационного периода [25]. Ингибирующее влияние эстрадиола на эритропоз, которое приводит к развитию умеренной анемии без повышения уровня сывороточного ЭПО, было показано в эксперименте на крысах Н. Horiguchi et al. [81]. Авторы считают, что подобный механизм может иметь отношение к развитию анемий беременных.

Данные, полученные В.Г. Демиховым и соавт., по изучению роли гепцидина при АБ, показали роль воспалительных процессов в патогенезе АБ. Однако они были основаны на определении концентрации сывороточного прогепцидина – прогормона, имеющего прямую корреляцию с концентрацией сывороточного гепцидина [94]. Повышенные концентрации прогепцидина при ряде АБ могут свидетельствовать об активации воспалительного ответа во время беременности. Причем проанемическая роль гепцидина заключается не только в нарушении регуляции метаболизма железа, но и в его ингибирующем влиянии на эритропоэтическую активность [78].

На основании результатов собственных исследований и анализа литературных данных В.Г. Демихов сформулировал мультифакторную теорию патогенеза АБ [7]. АБ представляют собой смешанную группу анемий со сложными, часто комбинированными нарушениями эритропоза. Патогенез анемии во многом зависит от исходных запасов железа в организме беременной женщины, содержания железа в пище и от периода беременности. В первом триместре беременности частота ДЖ (и ЖДА) примерно равна распространенности ДЖ у небеременных женщин в данной популяции. По мере

роста плода и развития плаценты вследствие запуска отмеченных выше патофизиологических механизмов, примерно с 15 недель беременности количество и ЖДА, и не ЖДА значительно возрастает.

Во второй половине беременности патогенез АБ значительно усложняется развивающейся гиперэстрогемией и дальнейшим повышением потребности в железе вследствие еще большего увеличения размеров плаценты и плода. Плацента в условиях гипоксии, причиной которой могут быть ЖДА, фетоплацентарная недостаточность и другие факторы значительно повышает продукцию провоспалительных цитокинов, в частности ИНФ- γ , который играет важную роль в нарушении эритропоэза при АБ. В различных ситуациях возможно развитие ЖДА, АБ с нормальными показателями обмена железа или анемии смешанного генеза (ЖДА в сочетании с неадекватно низкой продукцией ЭПО вследствие повышенной продукции ИНФ- γ , связанной либо с самой беременностью (гиперэстрогемия и др.), либо с инфекциями во время беременности). Кроме этого в любом периоде беременности (чаще во второй половине) возможно развитие анемии воспаления вследствие характерных для беременных инфекций с известным патогенезом. Характерной особенностью патогенеза большинства анемий во второй половине беременности является неадекватно низкая степени тяжести анемии продукция эндогенного ЭПО (гипопрولیферативный эритропоэз), вероятно, вследствие избыточной продукции провоспалительных цитокинов и гиперэстрогемии. Кроме прямого ингибирования продукции ЭПО в почках, одним из факторов развития гипопрولیферативного эритропоэза, по-видимому, является нарушение ЭПО/ЭПО-Р взаимодействия, связанное с редукцией ЭПО-Р на поверхности эритроидных клеток костного мозга, вследствие избыточной продукции ИНФ- γ и других провоспалительных цитокинов.

В настоящее время патогенез анемий беременных рассматривают как сложное комбинированное нарушение эритропоэза и гомеостаза железа, имеющее признаки анемии хронических болезней, и не ассоциируют с простым

дефицитом железа. Принципиальное различие между ЖДА и АБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АБ является мультифакторной (рис. 4). По этой причине дифференциальная диагностика и выбор терапевтической тактики при АБ, особенно во второй половине беременности, представляют трудную задачу.

1.4 Особенности диагностики анемий беременных

Учитывая, что АБ имеют мультифакторный патогенез, они представляют собой смешанную группу анемий, представленную ЖДА, анемиями с нормальными показателями обмена железа, имеющими признаки анемии воспаления, но развивающиеся под влиянием патогенетических механизмов, по-видимому, связанных с самой беременностью (анемия беременных), анемией хронических болезней (АХБ) на фоне различных острых и/или хронических инфекций урогенитального тракта. Обследовав более 500 беременных с анемией, В.Г. Демихов и соавт. (2015) не выявили ни одного случая макроцитарной анемии, что авторы связывают с широким использованием поливитаминных комплексов во время беременности с профилактической целью [7]. Тем не менее, по имеющимся литературным данным распространенность макроцитарных анемий у беременных составляет 4-5% в развитых странах и 25% в развивающихся странах [139]. Кроме этого во время беременности могут наблюдаться и другие виды анемий, характерные для общей популяции. Среди них наиболее важными с точки зрения их влияния на прогноз для беременной и плода являются апластические, гемолитические анемии и талассемии.

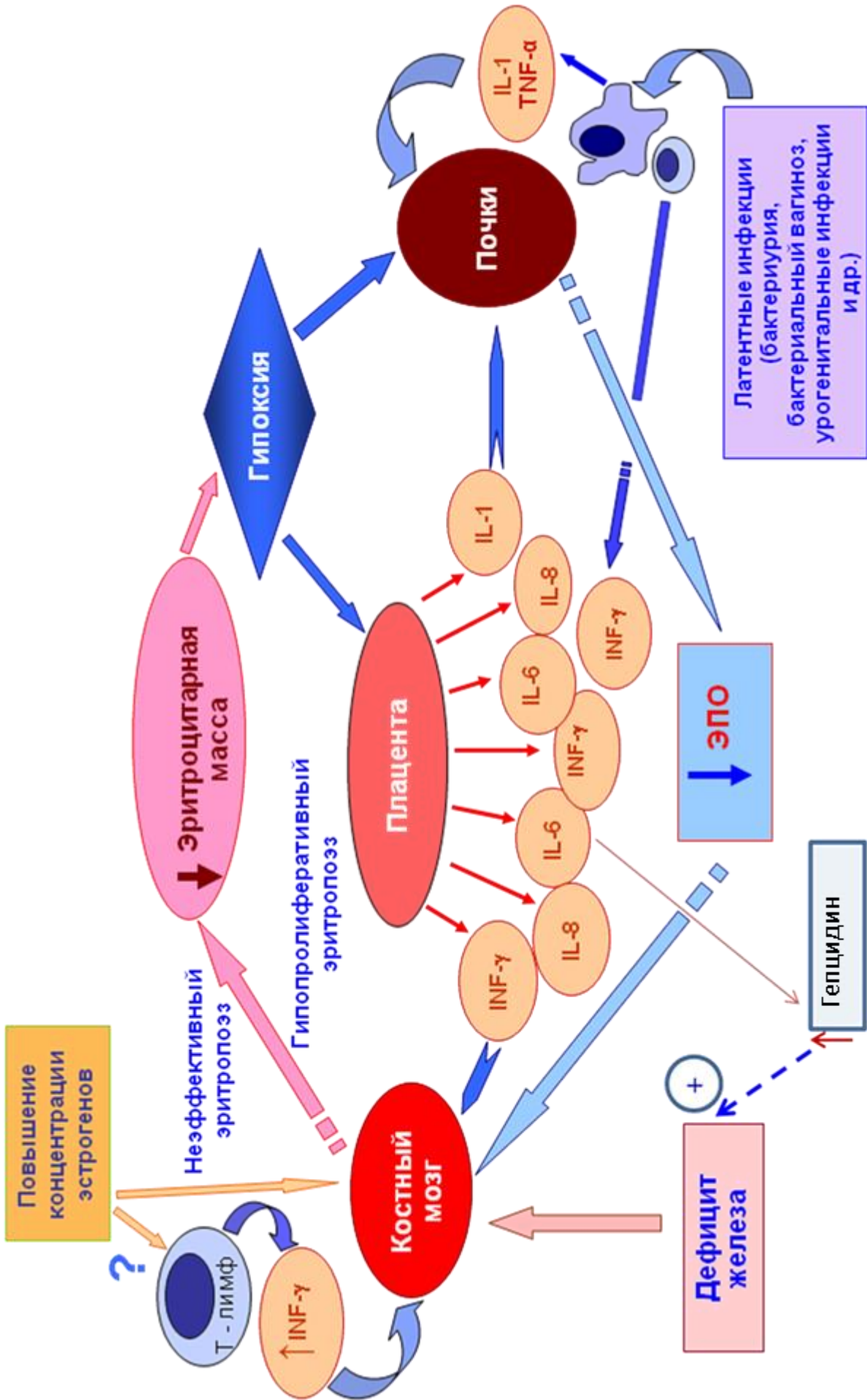


Рис. 4. Мультифакторный патогенез анемий беременных

Учитывая, что ДЖ является одним из важных факторов развития АБ, выявление того или иного железодефицитного синдрома играет ключевую роль в диагностике, поскольку позволяет определиться с терапевтической тактикой в каждом конкретном случае. К железодефицитным синдромам в настоящее время относят абсолютный дефицит железа (АДЖ), функциональный дефицит железа (ФДЖ) и дефицит железа на фоне воспаления (iron sequestration), связанный с повышенной продукцией гепцидина [70].

В той или иной клинической ситуации у пациента возможно развитие одного или комбинации из 2 – 3 железодефицитных синдромов, что приводит к железодефицитному эритропоэзу и анемии (рис. 5). Дифференциальная диагностика железодефицитных синдромов позволяет уточнить наиболее вероятную причину железодефицитного эритропоэза в каждом конкретном случае и определить наиболее рациональную тактику лечения анемии.

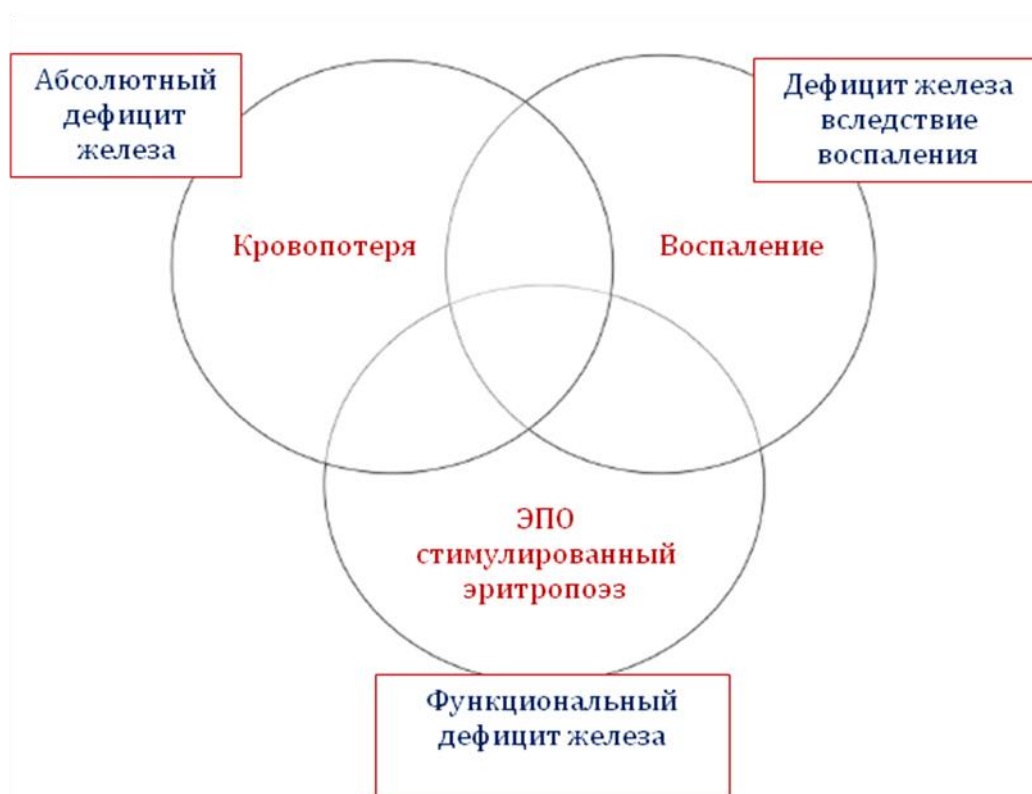
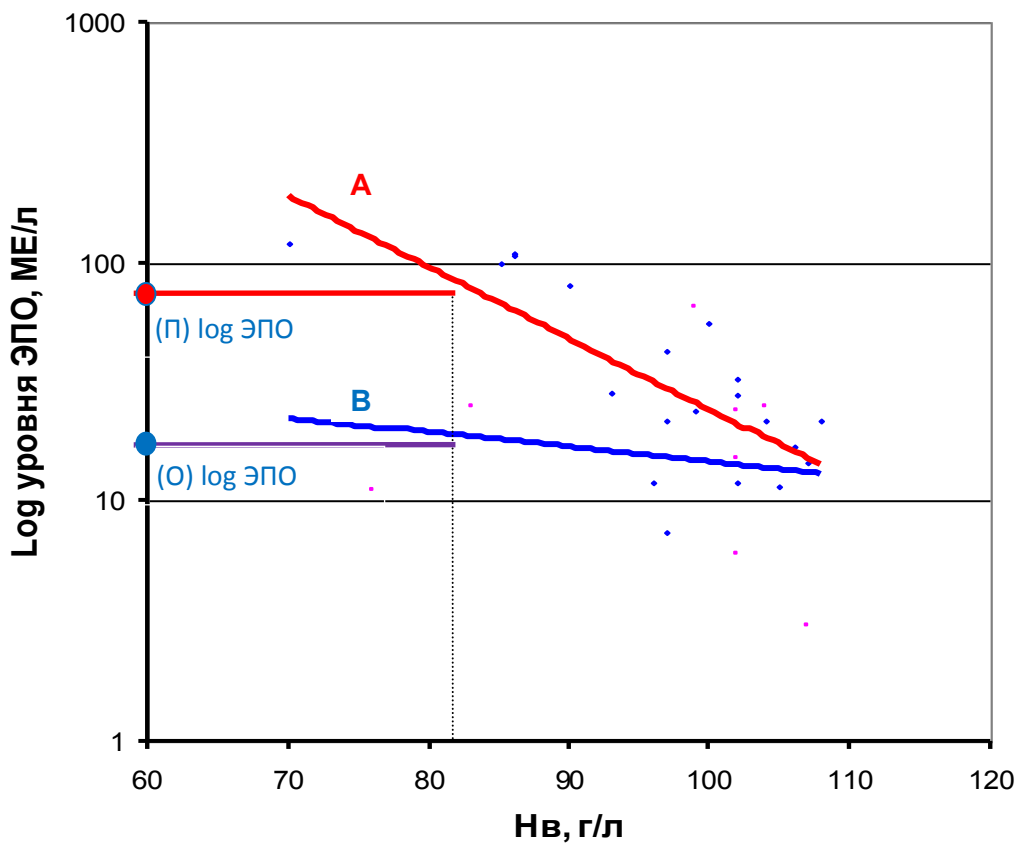


Рис. 5. Железодефицитные синдромы

В той или иной клинической ситуации у пациента возможно развитие одного или комбинации из 2 – 3 железодефицитных синдромов, что приводит к железодефицитному эритропоэзу и анемии

Не менее важно с практической точки зрения все виды АБ разделять на две группы: 1) анемии с адекватной продукцией ЭПО в большинстве случаев представленные ЖДА и 2) анемии с неадекватно низкой продукцией ЭПО (рис. 6).



Примечание: Оценку адекватности продукции ЭПО проводят на основании определения отношения логарифма определяемого (О) уровня ЭПО (в исследуемой сыворотке) к логарифму предполагаемого (П) уровня ЭПО (в контрольной сыворотке пациента с ЖДА с тем же уровнем Hb) – коэффициент О/П (log ЭПО). Продукцию ЭПО считают неадекватно низкой степени анемии при $O/P (\log \text{ЭПО}) < 0,8$ [117].

Рис. 6. Зависимость между уровнем Hb и концентрацией сывороточного эритропоэтина (ЭПО) (Log шкала) при анемии с адекватной (А) и неадекватно низкой (В) продукцией ЭПО

Такое разделение на группы патогенетически обосновано, поскольку позволяет выбрать наиболее оптимальную схему лечения: в первой группе – препараты железа, во второй группе – применение рчЭПО.

В клинической практике, учитывая особенности патогенеза нарушений эритропоэза у беременных, достаточно часто встречаются анемии смешанного генеза. В том числе и по этой причине у некоторых беременных женщин с ЖДА может наблюдаться резистентность к лечению пероральными препаратами железа, которая развивается из-за повышения продукции гепцидина, вследствие системного воспалительного ответа на фоне имеющихся очагов инфекции или самой беременности, и снижения всасывания железа в кишечнике.

Являясь гормоном, секретируемым гепатоцитами в условиях воспаления, гепцидин блокирует всасывания железа в кишечнике и реутилизацию железа из депо, тем самым снижая концентрацию железа в плазме крови, и способствует развитию железодефицитного эритропоэза. Механизм действия гепцидина связан со связыванием и деградацией ферропортина – основного переносчика железа в плазму крови (рис. 7). Повышенные уровни гепцидина обнаруживаются при многих воспалительных заболеваниях, включая ревматологические, воспалительные заболевания кишечника, инфекции, критические состояния и злокачественные новообразования.

Гепцидин снижает функциональную активность ферропортина (основного переносчика железа в плазму крови), связываясь с ним и вызывая его деградацию. В энтероците воздействие гепцидина приводит к уменьшению транспорта железа через базолатеральную мембрану и снижению всасывания железа. В макрофагах и гепатоцитах гепцидин приводит к снижению экспорта железа из клетки и, следовательно, к повышению внутриклеточной концентрации железа.

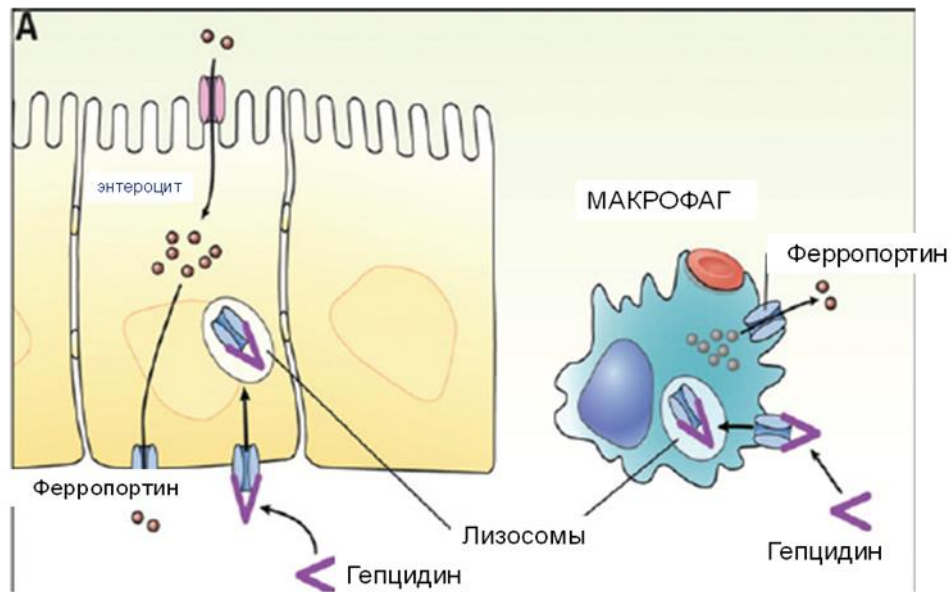


Рис. 7. Ферропортин-опосредованный механизм регуляции обмена железа гепцидином

В настоящее время считается, что образование гепцидина – ключевой механизм развития АХБ [67]. Принципиальное различие между ЖДА и АХБ заключается в том, что ЖДА имеет отношение к абсолютному дефициту железа, тогда как патофизиология АХБ является мультифакторной.

Таким образом, ведущую роль в развитии АХБ играет комплекс факторов, основными из которых являются нарушение гомеостаза железа вследствие повышенной продукции гепцидина и нарушение эритропоэза в виде неадекватно низкой продукции ЭПО степени анемии.

ЖДА и АХБ не имеют каких-либо специфических проявлений и их невозможно дифференцировать только на основании жалоб и данных объективного обследования. Решающее значение для дифференциальной диагностики АБ имеют данные лабораторного обследования.

По мнению Н.М. Waters et al. (2001) АБ, наряду с АХБ и анемиями при хронической почечной недостаточности, относятся к состояниям, при которых тщательный анализ нарушений эритропоэза является обязательным и сопряжен со значительными трудностями [140]. В клинической практике с диагностической

целью могут использоваться следующие лабораторные показатели: гемоглобин, гематокрит, количество ретикулоцитов и другие эритроцитарные индексы, железо сыворотки, общая железосвязывающая способность сыворотки, ферритин сыворотки, сывороточные ТФР, гепцидин, эритропоэтин. Конечно, для рутинной диагностики АБ нет необходимости использовать все перечисленные маркеры. В различных странах для диагностики АБ в обычной клинической практике используются свои утвержденные диагностические панели тестов, которые могут включать 1, 2 или 3 лабораторных показателя. В одном из последних обзоров литературы, посвященных гомеостазу железа во время беременности, С. Сао and К.О. О'Brien (2013) представили список наиболее часто используемых маркеров, характеризующих обмен железа во время беременности [50]. В него авторы включили Нб, гематокрит, ФС и сТФР. Точки разделения этих и некоторых других лабораторных маркеров, а также их референсные интервалы представлены в таблице 6 .

Таблица 6

Точки разделения и референсные интервалы основных лабораторных маркеров для диагностики ЖДА во время беременности [50]

Лабораторные маркеры	I триместр	II триместр	III триместр
Нб, г/л критерии анемии	<110	<105	<110
критерии анемии у чернокожих женщин	<102	<97	<102
критерии анемии у женщин курильщиков	<113	<108	<113
референсный интервал	116-139	97-148	95-150

Продолжение Таблицы 6

Лабораторные маркеры	I триместр	II триместр	III триместр
Гематокрит (%) критерии анемии	<33	<32	<33
критерии анемии у чернокожих женщин	<31	<30	<31
критерии анемии у женщин курильщиков	<34	<33	<34
референсный интервал	31-41	30-39	28-40
Ферритин сыворотки (ФС), мкг/л референсный интервал	<12 6,0-130	<12 2,0-230	<12 0-116
Сывороточный трансферриновый рецептор (сТФР), мг/л	>4,4 или >8,5		
ТФР-ФС индекс (ТФР/log ФС)	>1,8		
Насыщение трансферрина железом (НТЖ), %	<16		

В настоящее время в США, ряде европейских стран и в России для рутинной диагностики ЖДА у беременных в качестве маркеров наиболее широко используются Hb и гематокрит. Однако, в силу значительных индивидуальных колебаний в уровнях гемодилуции у беременных эти показатели могут быть весьма вариабельными. Сложные нарушения эритропоэза в сочетании с гиперплазмемией, характерной для беременности, делают дифференциальную

диагностику АБ трудной задачей. Учитывая, что АБ представляют собой группу анемий различного генеза, их дифференциальная диагностика не может основываться только на уровне Hb или ЖС (табл. 7).

Таблица 7

Сывороточные уровни некоторых лабораторных показателей при различных видах АБ

Показатели	АХБ	ЖДА	АХБ+ЖДА
Hb	↓	↓	↓
ЖС	↓	↓	↓
ОЖСС	↓ или N	↑	↓
НТЖ	N	↓	↓
ФС	N или ↑	↓	N или ↑
сТФР	N	↑	↑
$\frac{\text{сТФР}}{\log \text{ФС}}$	↓ (< 1,8)	↑ (> 1,8)	↑ (> 1,8)
Гепцидин	↑	↓	↑

Наиболее целесообразным является определение комплекса биохимических тестов с расчетом НТЖ. Уровень НТЖ<16% подтверждает железодефицитный характер анемии у беременных с ФС<20 мкг/л. У беременных с анемией и нормальным или повышенным уровнем ФС снижение НТЖ может указывать на смешанный характер анемии (ЖДА + АХБ) или функциональный дефицит железа, например, у беременных, получающих рчЭПО терапию. Однако и этот тест не лишен недостатков. При беременности концентрация трансферрина увеличивается и насыщение трансферрина снижается. Учитывая это, расчет только НТЖ не является надежным маркером выявления ДЖ [136].

Как уже отмечалось, ФС является идеальным маркером ДЖ. Концентрация ФС<20 мкг – надежный критерий абсолютного дефицита железа (ЖДА) у беременной. Однако проявляемые ФС свойства белка острой фазы, вследствие

которых его концентрация существенно увеличивается уже через несколько часов после начала воспалительной реакции, могут маскировать ДЖ у беременных с ЖДА [57]. Учитывая, что беременность относится к состояниям с системным воспалительным ответом диагностическая ценность ФС теста снижается. Тем не менее, этот маркер включен в перечень лабораторных тестов, необходимых для диагностики ЖДА у беременных [16].

В качестве высокоспецифичного и чувствительного теста для диагностики ДЖ при различных, в том числе воспалительных заболеваниях, предлагается определение концентрации сТФР [65, 132]. Однако данные о применении сТФР теста для диагностики ДЖ у беременных женщин являются противоречивыми [31,102, 130]. В.Г. Демихов (2003) показал, что диагностическая значимость сТФР теста для диагностики ДЖ у женщин во второй половине беременности является минимальной [6].

Важным маркером, позволяющим четко дифференцировать такие железодефицитные синдромы, как абсолютный дефицит железа и депонирование железа при АХБ или анемиях смешанного генеза, является гепцидин. Концентрация гепцидина повышается в условиях воспаления, поэтому статистически достоверно ниже при ЖДА, чем при АХБ и анемиях смешанного генеза. Однако точки разделения теста и референсные интервалы значений этого показателя еще не установлены. В недавно опубликованном исследовании концентрации гепцидина были определены у 116 беременных женщин [109]. Значения показателя находились в интервале 0 – 58,6 нг/мл и, в среднем, составили 10,7 нг/мл. К сожалению, авторы не попытались определить точку разделения для данного маркера. Роль гепцидина при АБ изучена недостаточно. Имеются достаточно противоречивые литературные данные, свидетельствующие о снижении концентрации гепцидина в течение беременности и прямой корреляции между гепцидином и ферритином [75,135]. Ряд авторов указывают на корреляцию между гепцидином и маркерами воспаления, в частности IL-6 и СРБ [109, 128]. Учитывая, что одной из функций гепцидина является снижение

всасывания железа в кишечнике, этот показатель может быть одним из предикторов эффективности пероральной ферротерапии. Bregman D.V. et al. (2013) показали, что с вероятностью > 80% можно предсказать неэффективность пероральной ферротерапии у пациентов с ЖДА, имеющих уровень гепцидина >20 мкг/л [77]. Однако подобные исследования не проводились при АБ.

Определение концентрации сывороточного ЭПО не относится к обязательным лабораторным тестам для диагностики АБ. Концентрация ЭПО может быть полезным маркером эффективности рчЭПО терапии. В исследовании Климовской Е.В. (2011) было показано, что уровень эндогенного ЭПО перед началом терапии меньше 35 МЕ/мл ассоциируется с максимальным ответом на рчЭПО терапию [11].

Таким образом, дифференциальная диагностика АБ достаточно трудна, требует комплексного подхода и должна быть направлена на выявление того или иного железодефицитного синдрома с целью определения наиболее эффективной лечебной тактики.

1.5 Современные терапевтические опции и лечебно-диагностическая тактика при анемиях беременных

Основными методами лечения АБ являются: ферротерапия (пероральная и внутривенная), эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП) в сочетании с ферротерапией и гемотрансфузии. Следует заметить, что в настоящее время не существует международного консенсуса по методам диагностики, лечения и профилактики АБ. В различных странах существуют собственные рекомендации, поэтому использование той или иной терапевтической опции широко варьирует. В Европе большинство акушер-гинекологов отдают предпочтение пероральным препаратам железа – 90% (68-98%) [112]. В Швеции 50% беременных женщин получают внутривенные препараты железа, тогда как в других европейских

странах, в среднем, 13%. В среднем, 2% (0-6%) беременных с анемией получают ЭСП в сочетании с ферротерапией и 3% (0-12%) – гемотрансфузии.

Идеальная схема применения пероральных препаратов железа не известна. На сегодняшний день нет убедительных данных о преимуществах ежедневного, еженедельного или интермиттирующего (2-3 раза в неделю) приема препарата. Обычно рекомендуемая ежедневная доза для лечения ЖДА у взрослых составляет 120-200 мг/сутки элементарного железа. Использование более высоких доз железа неоправданно из-за увеличения риска побочных явлений и возможных осложнений ферротерапии. При абсолютном ДЖ и более низкие дозы элементарного железа, ассоциированные с минимальным количеством побочных эффектов, могут быть эффективными для коррекции ЖДА [37, 68]. По мнению Ch. Breymann (2012) для лечения ЖДА беременных доза 80-160 мг элементарного железа в сутки является достаточной, чтобы обеспечить повышение Hb на 1,4 – 1,9 г/л/сутки [47]. Основным недостатком лечения пероральными препаратами солей железа является сравнительно высокая частота неблагоприятных побочных явлений (НПЯ), которая достигает 20% по данным ЕНА и 35-59% по данным других источников [48,49]. Наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, диарея, запоры, боли в животе. Именно по этой причине лечение препаратами солей железа имеет самую низкую приверженность терапии. Только 36% беременных, которым была назначена пероральная ферротерапия, регулярно принимали препараты железа. Исследования, проведенные в Танзании и Индонезии, дали такие же результаты – 36-42%. Эти фактом можно объяснить неэффективность программы ВОЗ по снижению распространенности ЖДА в развивающихся странах с использованием пероральных препаратов железа [47].

Другим серьезным недостатком использования пероральных препаратов железа является резистентность к проводимой терапии, связанная с мультифакторным патогенезом АБ. О ней говорят в случае повышения Hb менее, чем на 10 г/л через 4 недели пероральной ферротерапии (или <10 г/л через 2 недели внутривенной ферротерапии) или отсутствия ретикулоцитарного криза

(повышение количества ретикулоцитов в 2 раза по сравнению с исходным). Наиболее частыми причинами резистентности к пероральной ферротерапии являются:

- Ошибочный диагноз ЖДА
- Нарушенное всасывание железа на фоне воспалительных и других заболеваний ЖКТ (H. pylori инфекция, болезнь Крона, язвенный колит, целиакия и др.)
- Другие железodefицитные синдромы (депонирование железа), развивающиеся на фоне системного воспалительного ответа, вследствие повышенной продукции гепцидина и связанной с ним пониженной абсорбцией железа в ЖКТ
- Отказ от приема препаратов железа
- Недостаточная доза препарата или прием железосодержащих средств с другими лекарствами и пищевыми продуктами, которые значительно снижают всасывание железа в ЖКТ (антациды, хинолоны, чай, кофе, соевые продукты, соли Zn и Mg)
- Неконтролируемые кровотечения
- Наследственные железodefицитные синдромы (IRIDA и другие)
- Неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии.

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

Показаниями для внутривенной ферротерапии по данным Европейской гематологической ассоциации (ЕНА, 2009) являются [48]:

- Случаи приобретенного или наследственного (IRIDA) снижения кишечной абсорбции железа и/или нарушенного выделения железа из макрофагов, другие ситуации, связанные с высоким уровнем гепцидина,

наиболее частой из которых является воспаление любого рода. В эту же группу входят случаи, когда кишечное всасывание железа невозможно, например, у пациентов после гастрэктомии или с *H. pylori* инфекцией.

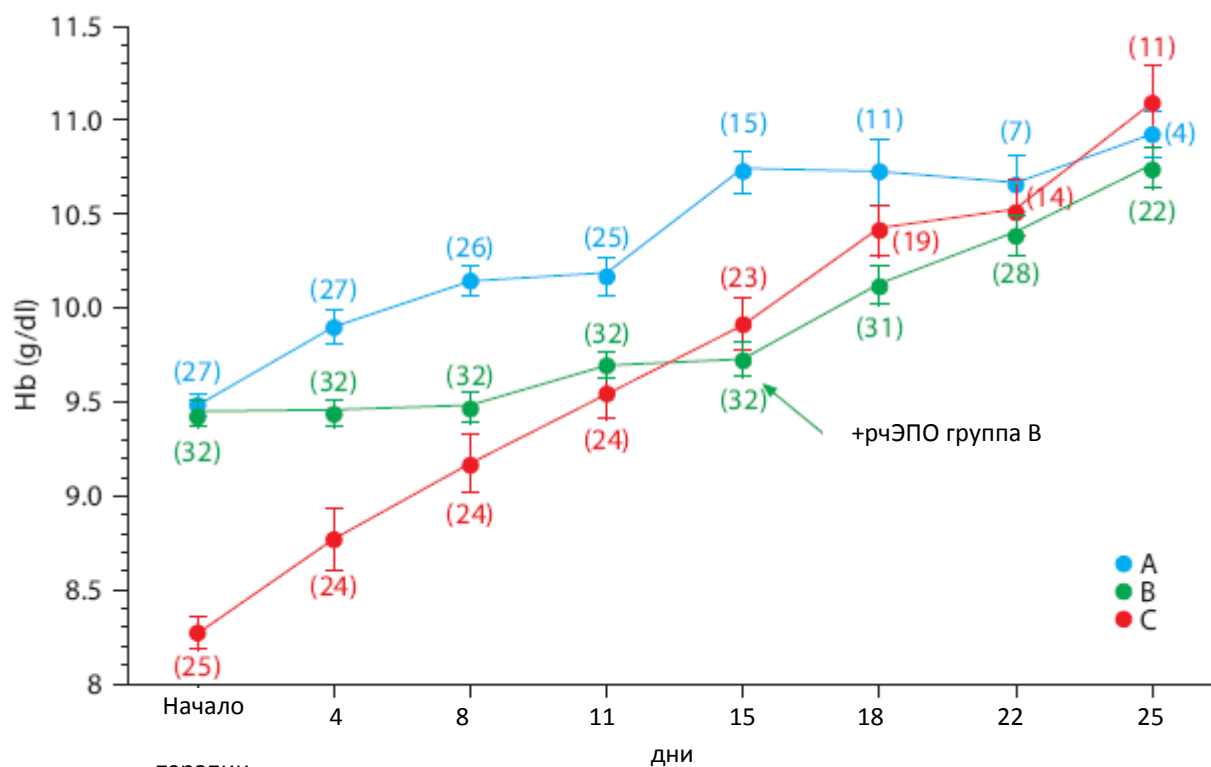
- Истинный тяжелый ДЖ вследствие продолжительных тяжелых кровотечений или из-за повышенной потребности в железе (беременность) или того и другого (послеродовая анемия).
- Функциональный дефицит железа, в частности при применении эритропоэзстимулирующих агентов для коррекции анемии у пациентов с заболеваниями почек и раком.
- Плохая переносимость или резистентность к пероральной терапии.

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

- Плохая переносимость или резистентность к пероральной терапии (в течение 2-х недель)
- $Hb < 90-100$ г/л
- Подтвержденный дефицит железа ($ФС < 20$ мкг/л (< 50 мкг/л при повышенном СРБ), $НТЖ < 16\%$)
- II или III триместры беременности (о применении внутривенной ферротерапии в I триместре недостаточно данных)
- Комбинированное использование с рчЭПО для профилактики функционального ДЖ
- Исключение гемоглобинопатии и перегрузки железом (гемохроматозы)
- Исключение острой бактериальной инфекции.

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

Резистентность к внутривенной ферротерапии АБ может быть такой же высокой, как и при использовании пероральных препаратов железа. А. Krafft et al. (2009) из 59 беременных женщин с умеренной ЖДА получили ответ на внутривенную ферротерапию сахаратом железа только у 27 (45,8%) пациенток [99]. У остальных 32 беременных ответ на лечение удалось получить только после присоединения к ферротерапии рчЭПО. А в группе пациенток, которым сразу назначалась комбинированная терапия рчЭПО и сахаратом железа с самого начала отмечалась отчетливая положительная динамика концентрации Нб (рис. 8).



Примечание:

A – у 27 женщин Венофером внутривенно 2 раза в неделю;

B – у 32 женщин, которые не ответили на монотерапию Венофером внутривенно 2 раза в неделю в течение 2 недель (ответ на лечение был получен после присоединения к внутривенной ферротерапии рчЭПО внутривенно);

C – Венофером внутривенно 2 раза в неделю в сочетании с рчЭПО внутривенно

Рис. 8. Динамика уровня Нб на фоне терапии анемии беременных

Два факта являются обоснованием применения рчЭПО для лечения АБ: 1) установленный факт неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести анемии [6] и 2) ЭПО (эндогенный или экзогенный) практически не переходит через плаценту от матери к плоду и обратно [62,66,121,142].

С целью лечения анемии беременных у женщин с нормальной функцией почек первыми применили рчЭПО С. Breymann et al. [118]. У 8 из 11 женщин был получен быстрый эффект на введение препарата, выражающийся в росте числа ретикулоцитов и повышении уровня Hb. В последующие годы в результате ряда исследований зарубежом и в России было показано, что применение рчЭПО в сочетании с препаратами железа приводит к достоверному увеличению содержания Hb, количества эритроцитов и к улучшению кислородтранспортной функции крови и является эффективным способом лечения анемий беременных и родильниц [1, 13, 17, 20, 61, 63, 73, 99]. Е.В. Климовской и соавт. была проведена сравнительная характеристика различных схем применения рчЭПО для лечения АБ [28]. У беременных, получавших рчЭПО в разовой дозе 100 МЕ/кг три раза в неделю подкожно в сочетании с препаратами железа, эффективность лечения была максимальной.

Эффективность рчЭПО терапии АБ, по-видимому, мало зависит от пути введения препаратов железа. Так эффективность рчЭПО в комбинации с пероральными препаратами железа и эффективность лечения АБ в университетской клинике Цюриха, где использовались внутривенные препараты железа, оказалось практически одинаковой (76,5-85,7% и 72,7-80%, соответственно) [6, 28, 99, 118]. Объяснение этому мы видим в открытом недавно влиянии ЭПО на продукцию гепцидина. Даже однократная инъекция рчЭПО значительно снижает концентрацию сывороточного гепцидина в течение 24 часов [38, 134]. Этот эффект связан с образованием эритроферрона эритробластами костного мозга, которые увеличивают его продукцию под влиянием ЭПО. Эритроферрон, воздействуя на гепатоциты, снижает продукцию гепцидина [85]. При ЖДА концентрация гепцидина низкая, поэтому уровень абсорбции железа

высокий. В случае АХБ подобных АБ свойственная им повышенная концентрация гепцидина значительно снижается под воздействием рчЭПО, что обеспечивает хорошее всасывание пероральных препаратов железа. Тем не менее, современные внутривенные препараты железа имеют высокий профиль безопасности и обеспечивают более высокую комплаентность терапии по сравнению с пероральными препаратами железа.

Заключение.

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

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа была выполнена на базах кафедры акушерства и гинекологии (ГБУ РО “Областной клинический перинатальный центр”, главный врач – кандидат медицинских наук, Е.И.Петрова) и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (ректор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – доктор медицинских наук, профессор Р.Е. Калинин, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии – кандидат медицинских наук, доцент Л.М.Соломатина, директор научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии – доктор медицинских наук, профессор В.Г.Демихов).

В проспективное исследование с целью определения референсных значений ГЦ были включены 78 беременных с физиологическим течением беременности, для определения концентрации сывороточного ГЦ и ЭПО в качестве предикторов эффективности проводимой терапии 116 беременных с АБ, из которых 93 женщины были с ЖДА и 23 – с анемиями смешанного генеза. Для изучения сравнительной эффективности внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапии из 116 беременных с различными видами анемий выделили 2 группы женщин во второй половине беременности по 14 беременных в каждой. Группу 1 составили женщины с доказанным дефицитом железа, группу 2 – женщины с АБ различного генеза, отобранные случайным образом. Группы были стратифицированы по возрасту, сроку беременности и исходной концентрации Нв. Контрольные группы составили 27 небеременных женщин с ЖДА для оценки адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемии и 10 здоровых небеременных женщин. Таким образом, в исследование вошли 231 женщина. Небеременные женщины с ЖДА были набраны из пациенток, проходивших обследование в научно-клиническом центре гематологии, онкологии и иммунологии, а здоровые небеременные женщины из сотрудниц центра. Согласно

отраслевому стандарту ОСТ 42-511-99 “Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ” от 29.12.1998, все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования и его объем одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Протокол №03).

2.2 Общая характеристика беременных женщин

Возрастной состав женщин, включенных в исследование, представлен в таблице 8.

Таблица 8

Возрастной состав женщин, включенных в исследование (в годах)

Показатель	Группа беременных с физиологическим течением беременности n=78	Группы беременных с анемией		Контрольные группы	
		ЖДА n=93	Анемия смешанного генеза n=23	Небеременные женщины с ЖДА n=27	Здоровые небеременные женщины n=10
Среднее значение ($M \pm SD$)	28,8±0,1	26,1±14,7	27,2±3,4	28,4±3,9	27,0±5,8
<i>Min</i>	16	18	19	16	19
<i>Max</i>	45	40	41	37	35
<i>Me</i>	28	25,5	27	27,5	26,5

Примечание – $p > 0,05$

Статистически достоверных различий по возрасту у женщин в исследуемых группах не было выявлено ($p > 0,05$).

Чтобы определить референсные значения ГЦ в сыворотках крови женщин в различные trimestры беременности были обследованы 78 беременных с физиологическим течением беременности и нормальным уровнем Hb – $118,3 \pm 7,22$ г/л, в возрасте $28,8 \pm 0,1$ лет, состоящих на учете в женских консультациях г. Рязани и Рязанской области (табл. 9).

Таблица 9

Исходные характеристики 78 женщин с нормальным течением беременности, включенных в исследование ($p > 0,05$)

Показатель	Hb, г/л			Возраст, годы		
	I триместр, n=9	II триместр, n=25	III триместр, n=44	I триместр, n=9	II триместр, n=25	III триместр, n=44
Среднее значение ($M \pm SD$)	$126,3 \pm 3,96$	$115,3 \pm 8,02$	$118,3 \pm 4,96$	$25,3 \pm 7,05$	$27,0 \pm 7,33$	$29,1 \pm 6,49$
<i>Min</i>	112	105	111	16	17	17
<i>Max</i>	139	131	131	35	45	44
<i>Me</i>	127	113	118,5	23	28	29

Из них у 9 (11,5%) гестационный возраст соответствовал I триместру беременности, у 25 (32,1%) II триместру и у 44 (56,4%) III триместру беременности.

Акушерский анамнез и исходы предыдущих беременностей представлены в таблицах 10, 11.

Акушерский анамнез у женщин в исследуемых группах

Паритет		Группа беременных с физиологическим течением беременности n=78	Группы беременных с анемией	
			ЖДА n=93	Анемия смешанного генеза n=23
Первородящие	Первобеременные	34 (43,6%)	37 (39,8%)	10 (43,5%)
	Повторнобеременные	24 (30,8%)	7 (7,5%)	6 (26,1%)
Повторнородящие		20 (25,6%)	49 (52,7%) *	7 (30,4%)

* - p=0,0002

Группы исследуемых женщин были сравнимы по акушерскому анамнезу, за исключением беременных с ЖДА, среди которых преобладали повторнородящие женщины (p=0,0002).

Нами были проанализированы исходы предыдущих беременностей у женщин с повторной беременностью (данные приведены в таблице 11).

Исходы предыдущих беременностей у повторнобеременных женщин на момент включения в исследование

Исходы беременностей	Группа беременных с физиологическим течением беременности n=44	Группы беременных с анемией	
		ЖДА n=56	Анемия смешанного генеза n=13
Своевременные роды	27 (61,4%)	45 (80,4%)*	9 (69,2%)
Преждевременные роды	3 (6,8%)	12 (21,4%)*	1 (7,7%)
Медицинский аборт	13 (29,5%)	17 (30,4%)	3 (23,1%)
Самопроизвольный выкидыш	5 (11,4%)	7 (12,5%)	1 (7,7%)
Неразвивающаяся беременность	14 (31,8%)	20 (35,7%)	3 (23,1%)
Внематочная беременность	2 (4,5%)	3 (5,4%)	0

*- p<0,05

У беременных с ЖДА по сравнению с группой физиологического течения беременности статистически достоверно чаще отмечались преждевременные роды, что соответствует литературным данным о том, что дефицит железа у беременных является фактором риска преждевременных родов [35].

Структура гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств выявленных в анамнезе у обследованных женщин представлена в таблице 12

Таблица 12

**Перенесенные ранее гинекологические заболевания у женщин в
обследованных группах**

Гинекологические заболевания	Группа беременных с физиологическим течением беременности n=78	Группы беременных с анемией		Контрольные группы	
		ЖДА n=93	Анемия смешанного генеза n=23	Небеременных женщин с ЖДА n=27	Здоровых небеременных женщин n=10
Миома матки небольших размеров	11 (14,1%)	13 (13,9%)	3 (13%)	3 (11,1%)	1 (10%)
Нарушение менструального цикла	7 (8,9%)	9 (9,7%)	2 (8,7%)	2 (7,4%)	0
Бесплодие в анамнезе	6 (7,7%)	7 (7,5%)	1 (4,3%)	2 (7,4%)	1 (10%)
Кисты яичников	4 (5,1%)	4 (4,3%)	1 (4,3%)	1 (3,7%)	0
Заболевания шейки матки	18 (23%)	16 (17,2%)	4 (17,4%)	4 (14,8%)	2 (20%)
ИППП	11 (14,1%)	15 (16,1%)	4 (17,4%)	4 (14,8%)	1 (10%)
Опportunистические вагиниты (бактериальный вагиноз аэробный вагинит, кандидозный вагинит)	18 (23%)	19 (20,4%)	5 (21,7%)	5 (18,5%)	2 (20%)
Перенесенные операции на матке и придатках	7 (8,9%)	11 (11,8%)	2 (8,69%)	3 (11,1%)	1 (10%)

p>0,05

Статистически достоверные различия в частоте ранее перенесенных гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств в группах обследованных женщин не были выявлены ($p>0,05$).

У всех женщин определяли сывороточные концентрации ферритина и ГЦ. Контрольную группу составили 10 здоровых небеременных женщин в возрасте $27,0\pm 5,8$ (19-35) лет с нормальным уровнем Нв – $129,2\pm 4,6$ (123-139) г/л. Исходы предыдущих беременностей в контрольных группах представлены в таблице 13.

Таблица 13

Исходы беременностей у женщин в контрольных группах

Исходы беременностей	Контрольные группы	
	Небеременные с ЖДА n=22*	Здоровые небеременные n=10
Своевременные роды	12 (54,5%)**	9 (90%)
Преждевременные роды	4 (18,2%)**	0
Медицинский аборт	9 (40,9%)	3 (30%)
Самопроизвольный выкидыш	5 (22,72%)	1 (10%)
Неразвивающаяся беременность	6 (27,27%)	3 (30%)
Внематочная беременность	1 (4,5%)	0

Примечания: * - в группе небеременных с ЖДА 5 (18,5%) женщин из 27 не имели беременностей в анамнезе; ** - $p<0,05$

В контрольной группе беременных с ЖДА также статистически достоверно чаще отмечались преждевременные роды, что соответствует литературным данным о том, что дефицит железа у беременных является фактором риска преждевременных родов [35].

Для оценки концентрации ГЦ в сыворотках крови беременных с различными АБ были обследованы 116 женщин.

По результатам анализа течения беременности и проведенного обследования у беременных с анемией были выявлены различные заболевания (табл. 14). Из них наиболее часто отмечались ранний токсикоз (16,4%) и угроза прерывания беременности (27,6%). Инфекционные заболевания чаще наблюдались у беременных с анемией смешанного генеза, однако, статистически достоверные различия наблюдались только по инфекциям передаваемым половым путем – 30,4% против 8,6% в группе анемий смешанного генеза и ЖДА соответственно.

Таблица 14

Структура выявленных осложнений у беременных с анемией в обследованных группах

Заболевание	ЖДА, n=93	Анемия смешанного генеза, n=23	Всего n=116
Рвота беременных	15 (16,1%)	4 (17,4%)	19 (16,4%)
Угрожающий аборт	24 (25,8%)	8 (34,8%)	32 (27,6%)
Плацентарные нарушения	7 (7,5%)	2 (8,7%)	9 (7,8%)
Инфекции, передающиеся половым путём	8 (8,6%)	7 (30,4%)*	15 (12,9%)

Продолжение Таблицы 14

Инфекция почек при беременности	4 (4,3%)	3 (13%)	7 (7,5%)
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	2 (2,2%)	1 (4,3%)	3 (2,6%)
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности	6 (6,5%)	3 (13%)	9 (7,8%)

* – $p < 0,05$

Впервые анемия была выявлена в I триместре у 22 (19%) из 116 беременных, во II триместре у 70 (60,3 %) женщин и в III триместре у 24 (20,7%) беременных (рис. 9).

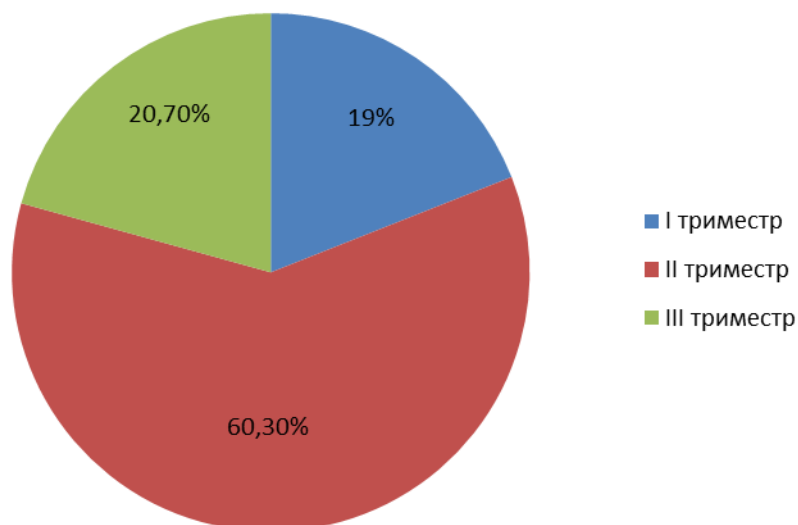


Рис. 9. Беременные с впервые выявленной анемией в различные сроки беременности

Проведенный нами анализ выявленных у беременных с анемией экстрагенитальных заболеваний представлен в таблице 15.

Структура и частота экстрагенитальных заболеваний в группах беременных с анемией

Экстрагенитальные заболевания	Группы беременных		Всего n=116
	ЖДА n=93	Анемия смешанного генеза n=23	
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	15 (16,1%)	4 (17,4%)	19 (16,4%)
Заболевания органов зрения	35 (37,6%)	9 (39,1%)	44 (37,9%)
Заболевания органов пищеварения	14 (15,1%)	4 (17,4%)	18 (15,5%)
Фибрознокистозная мастопатия	5 (5,4%)	1 (4,3%)	6 (5,2%)
Патология мочевыводящих путей	4 (4,3%)	4 (17,4%)	8 (6,9%)

$p > 0,05$

Таким образом, группы беременных с анемией были сопоставимы по частоте экстрагенитальных заболеваний.

Удельный вес женщин с продолжительностью менструального цикла 21-23 дня оказался статистически достоверно выше в группе женщин с ЖДА ($p=0,002$) (табл. 16).

Продолжительность менструального цикла у беременных с анемией

Продолжительность цикла	Группы беременных		Всего n=116
	ЖДА n=93	Анемия смешанного генеза n=23	
21-23	31 (33,3%)	2 (8,7%)*	33 (28,4%)
24-26	28 (30,1%)	5 (21,7%)	33 (28,4%)
27-30	21 (22,6%)	12 (52,2%)	33 (28,4%)
31-35	13 (14,0%)	4 (17,4%)	17 (14,8%)

* - p=0,002

Критериями лабораторной диагностики АБ являлись: Hb<110 г/л в 1 и 3 триместрах и значения Hb<105 г/л во 2 триместре [55]. Диагноз ЖДА верифицировали на основании результатов комплекса лабораторных тестов, включавших определение показателей обмена железа: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и ФС. Критериями лабораторной диагностики для ЖДА у беременной являлись: ФС<20 мкг/л, НТЖ<17%, ОЖСС>65 мкмоль/л [27,59]. Из 116 беременных с анемией у 93 (80,2%) был установлен диагноз ЖДА и у 23 (19,2%) – анемии смешанного генеза. Сыворотки крови беременных с анемией дополнительно обследовали на ЭПО и ГЦ.

Изучение сравнительной эффективности внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапии было проведено на 2 группах беременных с анемией (табл. 17).

Таблица 17

Исходные характеристики беременных с анемией, включенных в исследование

Группа	Возраст, годы	Гестационный срок, недели	НЬ, г/л	ФС, мкг/л
1, n=14	$p^{1-2} = 0,26$	$p^{1-2} = 0,06$	$p^{1-2} = 0,70$	$p^{1-2} = 0,003$
<i>M±σ</i>	30,6±5,2	30,7±5,5	85,1±7,3	5,9±3,9
<i>Min-Max</i>	(21–38)	(20–37)	(75–96)	(1,3–13,1)
<i>Me</i>	32	32,5	84	4,75
2, n=14				
<i>M±σ</i>	26,9±5,9	34,1±3,2	83,9±9,4	28,9±26,9
<i>Min-Max</i>	(18–34)	(27–38)	(61–94)	(3,0–80,0)
<i>Me</i>	29	35,5	87	14,5

Группу 1 составили 14 беременных женщин со средним гестационным сроком беременности 30,7±5,5 недель, концентрацией гемоглобина – 85,1±7,3 г/л и доказанным абсолютным дефицитом железа (ФС – 5,9±3,9 мкг/л), что являлось необходимым условием терапевтического использования внутривенных препаратов железа. Во вторую группу вошли 14 беременных с анемией, отобранных случайным образом, со средним гестационным сроком 34,1±3,2 недель, концентрацией гемоглобина – 83,9±9,4 г/л и ФС – 28,9±26,9 мкг/л.

Распределение беременных по триместрам на момент начала терапии в группах 1 и 2 представлено в таблице 18. Среди беременных преобладали женщины в III триместре беременности.

Распределение беременных по триместрам перед началом терапии

Группа	Триместры	
	II	III
1 группа n=14	5	9
2 группа n=14	2	12
Всего	7	21

Таким образом, группы были стратифицированы по возрасту, сроку беременности и исходной концентрации Нв.

Беременные 1 группы для лечения анемии получали внутривенный препарат железа. Из 14 пациенток 1-й группы 6 получали карбоксимальтозат железа (Феринжект[®], Вифор, Швейцария) и 8 – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер, Вифор, Швейцария). Перед введением рассчитывали общую кумулятивную дозу согласно официальной инструкции по медицинскому применению препарата [19,18]. Средняя общая кумулятивная доза составила $1507,7 \pm 155,3$ (1300 – 1800) мг. Феринжект вводили внутривенно капельно в 0,9% растворе натрия хлорида в течение 30-40 минут, разделив полученную при расчете дозу препарата на две внутривенные инфузии с интервалом между введениями не менее недели. Венофер назначали по 200 мг три раза в неделю в виде внутривенной инфузии в 200 мл физиологического раствора. Беременным 2-й группы (n=14) вводили рчЭПО (Эпокрин, ГосНИИ ОЧБ, Россия) в сочетании с одним из внутривенных препаратов железа: железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер, Вифор, Швейцария) или карбоксимальтозат железа (Феринжект[®], Вифор, Швейцария). РчЭПО вводили в разовой дозе 100 МЕ/кг подкожно три раза в неделю, на курс 6 инъекций. Внутривенные препараты

железа использовали по схеме: 200 мг внутривенно 3 раза в неделю, в дни введения рчЭПО, в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению препаратов. Из 14 беременных второй группы 11 получали Венофер и 3 – Феринжент. Перед началом терапии и затем еженедельно в течение 3 недель определяли показатели гемограммы, количество ретикулоцитов (Ret), концентрацию ФС. Целевой уровень Hb установили как 110 г/л. Во время лечения оценивали возможные неблагоприятные побочные явления.

2.2 Характеристика материала и методы лабораторного обследования

Забор крови проводили из локтевой вены, натошак с использованием закрытых систем взятия венозной крови S-Monovette производства фирмы SARSTEDT, Германия. Часть цельной венозной крови использовали для определения показателей гемограммы. Другую часть крови центрифугировали при 1500 об/минуту в течение 20 минут. Полученную сыворотку разливали в пластиковые микропробирки. Часть сыворотки использовали для немедленного определения биохимических показателей обмена железа, другую часть сохраняли при -20°C до исследования на ЭПО и ГЦ.

Показатели гемограммы (30 параметров), включая концентрацию гемоглобина, количество ретикулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex 2000i (Япония). Содержание СЖ и ОЖСС определяли на биохимическом анализаторе Accent 300 (Cormey, Польша) с использованием тест-систем фирмы Cormey. НТЖ рассчитывали по формуле $\text{СЖ/ОЖСС} \times 100\%$. Уровень ФС определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Access (Beckman Coulter, США) с использованием тест-систем фирмы Beckman Coulter (США). Концентрацию ГЦ в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре STAT-FAX 3200 (США) с использованием наборов Hepcidin-25 (Human, Peninsula Laboratories,

LLS, США). Уровень сывороточного ЭПО определяли методом твёрдофазного иммуоферментного анализа на микропланшетном фотометре STAT-FAX 3200 (США) с использованием наборов Biomerica (США).

2.3 Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных средств Microsoft Excel и STATISTICA 10 версия. Рассчитывали средние величины (M), стандартное отклонение (SD) и медиану (Me).

Для сравнения качественных переменных использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни и корреляцию по Спирмену. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки прогностической значимости гематологических тестов использовали *ROC анализ* в программе MedCalc® версия 15.8, построенный на основе анализа четырехпольных таблиц (табл. 19) [26, 141].

Таблица 19

Характеристики диагностического теста (цит. по [26])

Тест	Изучаемое явление (болезнь)	
	присутствует	отсутствует
Положительный	a (истинно положительный результат, или true positive – TP)	b (ложноположительный результат, или false positive – FP)
Отрицательный	c (ложноотрицательный результат, или false negative – FN)	d (истинно отрицательный результат, или true negative – TN)

Чувствительность (sensitivity – Se) – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым явлением.

Специфичность (specificity – Sp) – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без изучаемого явления.

Прогностическая ценность положительного результата теста (positive predictive value или $+PV$) – вероятность изучаемого явления при положительном (патологическом) результате теста.

Прогностическая ценность отрицательного результата теста (negative predictive value или $-PV$) – вероятность отсутствия изучаемого явления при отрицательном (нормальном) результате теста.

Совокупную оценку чувствительности и специфичности теста определяли с помощью Youden индекса [115, 146].

Чем меньше доля FP и FN результатов, тем выше Youden индекс (максимальное значение 100) и тем выше совокупная оценка чувствительности и специфичности.

За оптимальную точку разделения (cut-off point) диагностического теста принимали то значение показателя, для которого получено наиболее высокое значение чувствительности и специфичности, соответствующее наиболее высокому значению Youden индекса.

С помощью статистической программы MedCalc® v.15.8 для исследуемого показателя строили характеристическую кривую и рассчитывали AUC с 95% ДИ. Диагностический тест считается тем эффективнее, чем больше AUC. AUC идеального теста равна 1,0, а абсолютно неинформативного теста – 0,5 [95].

AUC тестов с низкой общей эффективностью находится в диапазоне от 0,5 до 0,7, тестов, приемлемых для определенных диагностических целей – в диапазоне от 0,7 до 0,9, AUC тестов, обладающих высокой диагностической точностью/эффективностью, составляет более 0,9 [58].

Для оценки адекватности продукции ЭПО степени анемии в каждой группе беременных с анемией рассчитывали зависимость Hb-ЭПО с получением уравнения линейной регрессии и коэффициента корреляции по Спирмену. Оценка адекватности продукции ЭПО проводили на основании определения отношения логарифма определяемого (O) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (P) уровня ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО}$) [117]. Продукцию ЭПО считали неадекватно низкой

степени анемии при $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$. В качестве математической модели адекватности продукции ЭПО степени анемии использовали зависимость Hb -ЭПО, полученную в эталонной группе из 27 небеременных женщин с ЖДА.

ГЛАВА 3. ГЕПЦИДИН ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

3.1 Концентрация гепцидина в сыворотках крови женщин в различные периоды физиологической беременности

Средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных составила $26,4 \pm 8,78$ мкг/л в I триместре беременности, $15,19 \pm 4,04$ мкг/л во II триместре и $2,27 \pm 0,47$ в III триместре (табл. 20).

Таблица 20

Средние значения концентрации гепцидина у беременных и небеременных женщин

Показатель	Гепцидин, мкг/л				
	Беременные				Небеременные, n=10
	Все беременные, n=78	1 триместр, n=9	2 триместр, n=25	3 триместр, n=44	
Среднее значение ($M \pm SD$)	$9,2 \pm 1,89^*$	$26,4 \pm 8,78$	$15,19 \pm 4,04$	$2,27 \pm 0,47$	$27,4 \pm 2,69$
<i>Min</i>	0	1,4	0,4	0	18,5
<i>Max</i>	65,8	62,5	65,8	17	43,5
<i>Me</i>	1,95	8,3	3,9	1,15	24,6

* - $p = 0,0000$ (по сравнению с небеременными женщинами)

В общей группе из 78 беременных средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови составила $9,2 \pm 1,89$ мкг/л и была статистически достоверно ниже, чем средний уровень ГЦ в сыворотках крови у небеременных женщин - $27,4 \pm 2,69$ мкг/л ($p = 0,0000$). В то же время, средний уровень ГЦ у беременных в I триместре

составил $26,4 \pm 8,78$ мкг/л и практически не отличался от среднего показателя сывороточного ГЦ у небеременных $27,4 \pm 2,69$ мкг/л ($p = 0,59$).

Среднее значение концентрации ГЦ у женщин в 3 триместре беременности было статистически достоверно ниже, чем в 1 триместре: $2,27 \pm 0,47$ мкг/л против $26,4 \pm 8,78$ мкг/л соответственно ($p=0,009$). Было отмечено значительное снижение концентрации ГЦ в течение беременности (рис. 10).

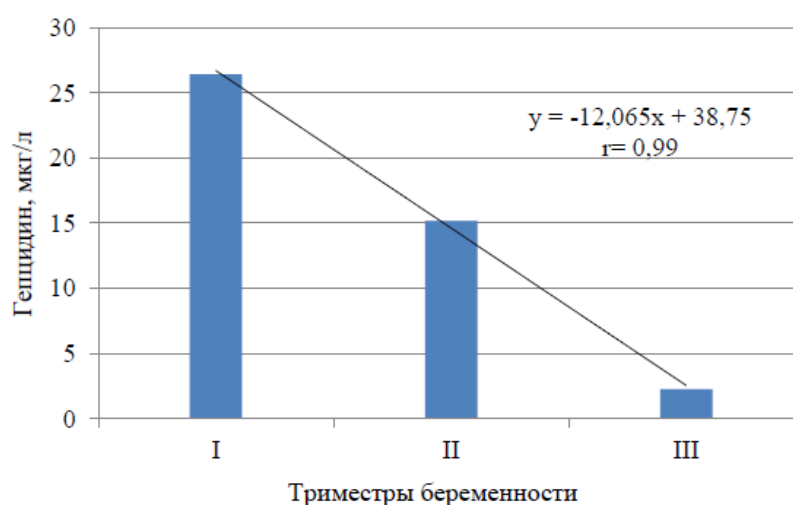


Рис. 10. Средние значения концентрации гепцидина в различные триместры при физиологической беременности (линия тренда указывает на статистически достоверное снижение концентрации гепцидина в течение беременности, $p=0,000$)

Статистический анализ показал средний уровень обратной корреляционной связи между сроком гестационного периода и концентрацией ГЦ в сыворотке крови беременной с $r = - 0,44$ (рис. 11).

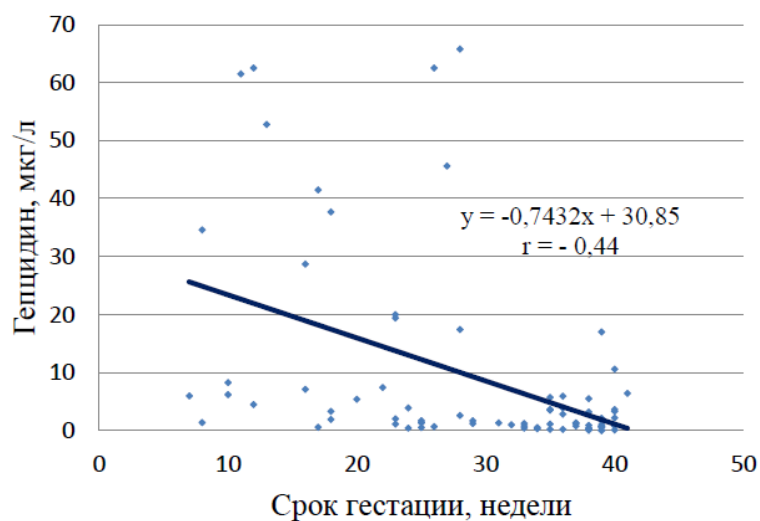


Рис. 11. Зависимость между концентрацией гепцидина в сыворотке крови и сроком гестационного периода при физиологически протекающей беременности ($p = 0,0000$)

Корреляционная связь между показателями ГЦ и Нв у беременных оказалась весьма слабой с $r = 0,16$ (рис. 12).

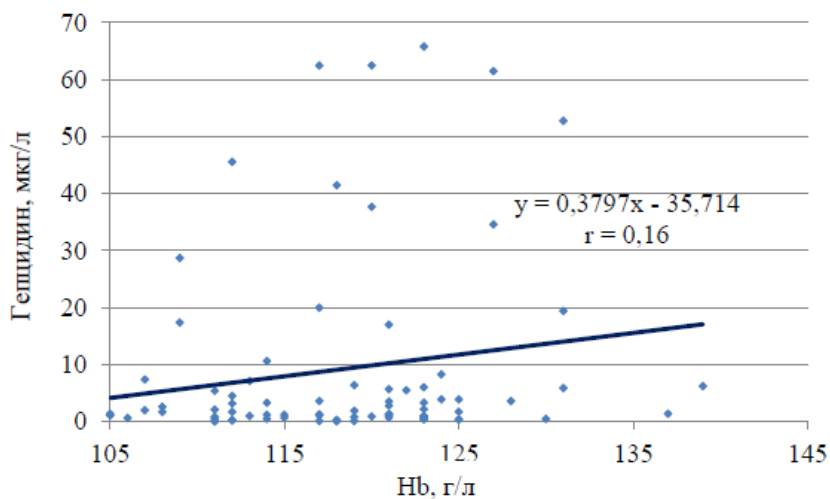


Рис. 12. Зависимость между концентрацией ГЦ и Нв при физиологически протекающей беременности ($p = 0,16$)

Средняя концентрация ФС у беременных составила $30,1 \pm 22,54$ мкг/л и была статистически достоверно ниже, чем средний уровень ФС у небеременных

женщин - $41,8 \pm 11,43$ мкг/л, ($p=0,0097$) (табл. 21). Среднее значение концентрации ФС у женщин в 3 триместре беременности было статистически достоверно ниже, чем в 1 триместре: $19,4 \pm 7,9$ мкг/л против $70,3 \pm 29,8$ мкг/л соответственно ($p=0,0000$).

Таблица 21

Средние значения концентрации ферритина сыворотки у беременных и небеременных женщин

Показатель	Ферритин, мкг/л				
	Беременные				Небеременные, n=10
	Все беременные, n=78	1 триместр, n=9	2 триместр, n=25	3 триместр, n=44	
Среднее значение ($M \pm SD$)	$30,1 \pm 22,54^*$	$70,3 \pm 29,8$	$34,9 \pm 19,3$	$19,4 \pm 7,9$	$41,8 \pm 11,43$
<i>Min</i>	7,8	33,5	13,2	7,8	28
<i>Max</i>	106,5	106,5	87,9	41	65
<i>Me</i>	22,4	64,4	32	16,9	40

*- $p=0,0097$

Таким образом, было отмечено значительное снижение концентрации ФС в течение беременности (Рис. 13).

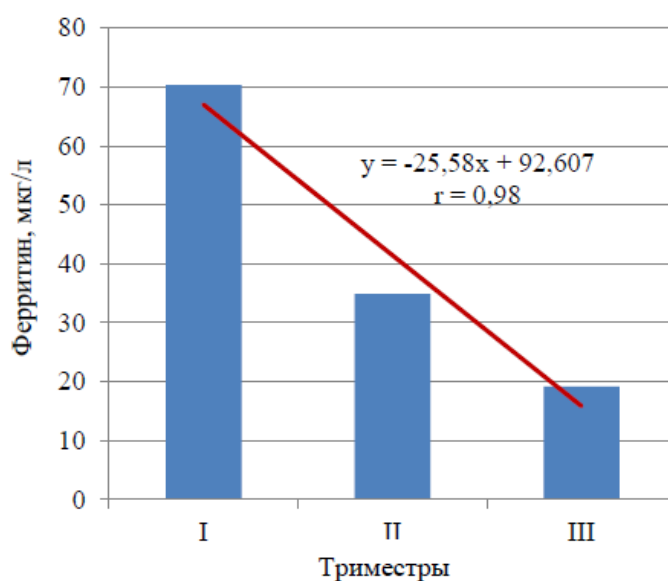


Рис. 13. Средние значения концентрации ФС в различные триместры при физиологической беременности (линия тренда указывает на статистически достоверное снижение концентрации ФС в течение беременности, $p=0,000$)

Статистический анализ показал сильную обратную корреляционную связь между сроком гестационного периода и концентрацией ФС у беременных с $r = -0,72$ (рис. 14).

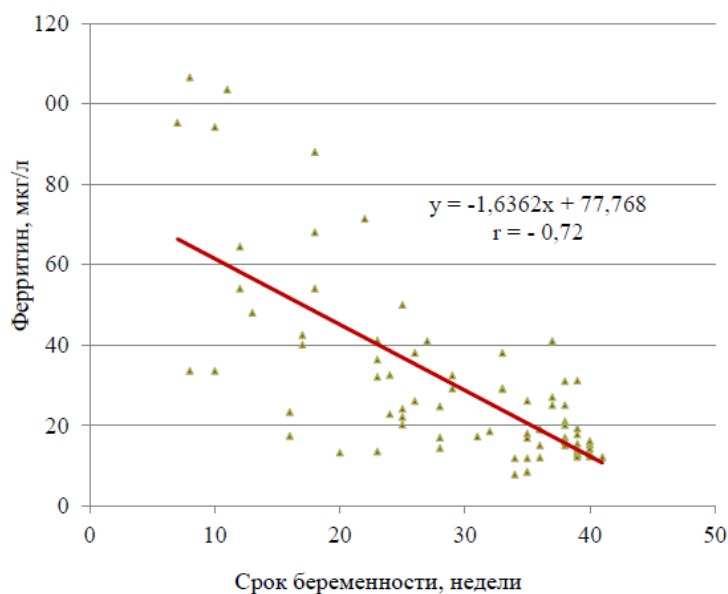


Рис. 14. Зависимость между концентрацией ФС и сроком гестационного периода при физиологически протекающей беременности ($p = 0,0000$)

Между показателями ФС и ГЦ у беременных была установлена слабая прямая корреляционная связь с $r = 0,31$ (рис. 15).

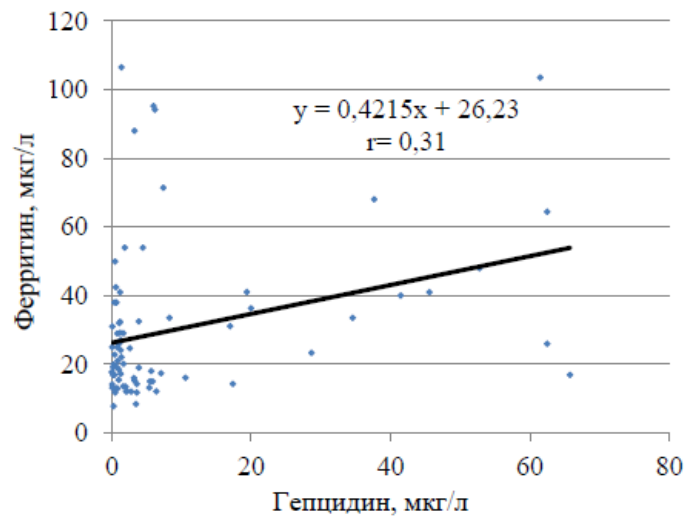


Рис. 15. Зависимость между концентрацией ФС и ГЦ при физиологически протекающей беременности ($p = 0,006$)

ГЛАВА 4. ГЕПЦИДИН И ЭРИТРОПОЭТИН ПРИ АНЕМИЯХ БЕРЕМЕННЫХ

4.1 Концентрация эритропоэтина и гепцидина в сыворотках крови беременных с анемией

На основании результатов комплекса лабораторных тестов, включавших определение показателей обмена железа (СЖ, ОЖСС) и ФС 116 беременных с анемией были разделены на две группы: ЖДА (n=93) и анемии смешанного генеза (n=23). Сыворотки крови беременных с анемией дополнительно обследовали на ЭПО и ГЦ. Средние показатели ГЦ и ЭПО в сыворотках крови беременных с ЖДА и анемией смешанного генеза представлены в таблице 22.

Таблица 22

Средние концентрации гепцидина и эритропоэтина в сыворотках крови беременных с ЖДА и анемией смешанного генеза (M±SD)

Вид анемии беременных	Нб, г/л	ФС, мкг/л	ГЦ, мкг/л	ЭПО МЕ/л
ЖДА n=93	97,7±0,87	8,02±0,38 *	3,5±1,12 **	53,8±3,98 ***
Анемия смешанного генеза n=23	97,7±1,41	76,7±18,88	32,3±6,64	32,9±4,46

* - p = 0,0000 ** - p = 0,0000 *** - p = 0,001

Концентрации Нб у беременных с анемиями составили 97,7±0,87 г/л в группе ЖДА и 97,7±1,41 г/л в группе анемий смешанного генеза (p=1,0) (рис. 16). Таким образом, группы были стратифицированы по уровню Нб, что является необходимым условием для проведения сравнительного статистического анализа других лабораторных показателей.

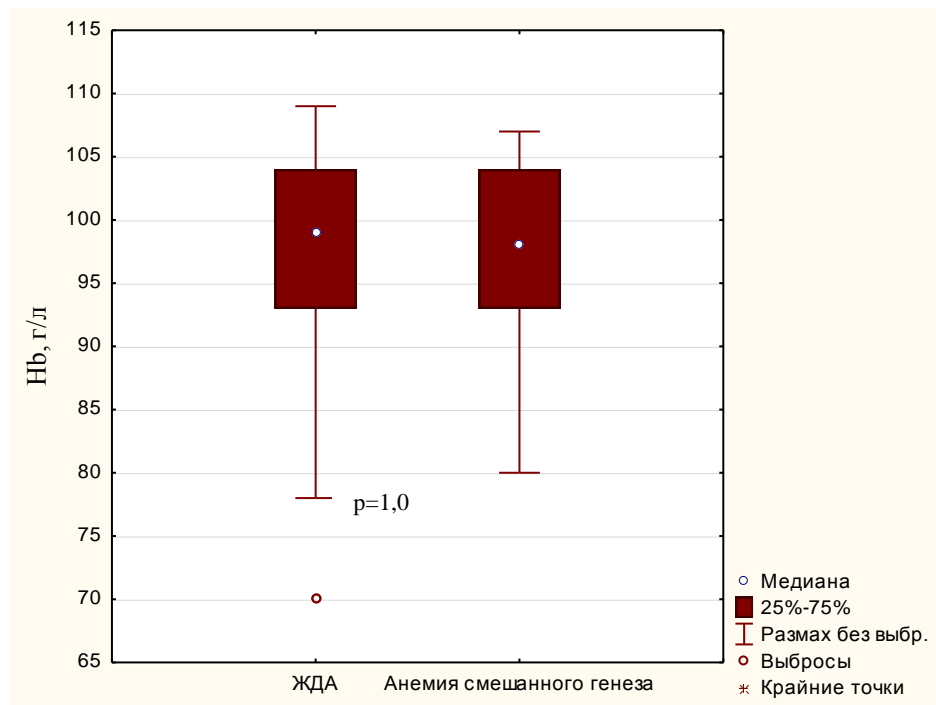
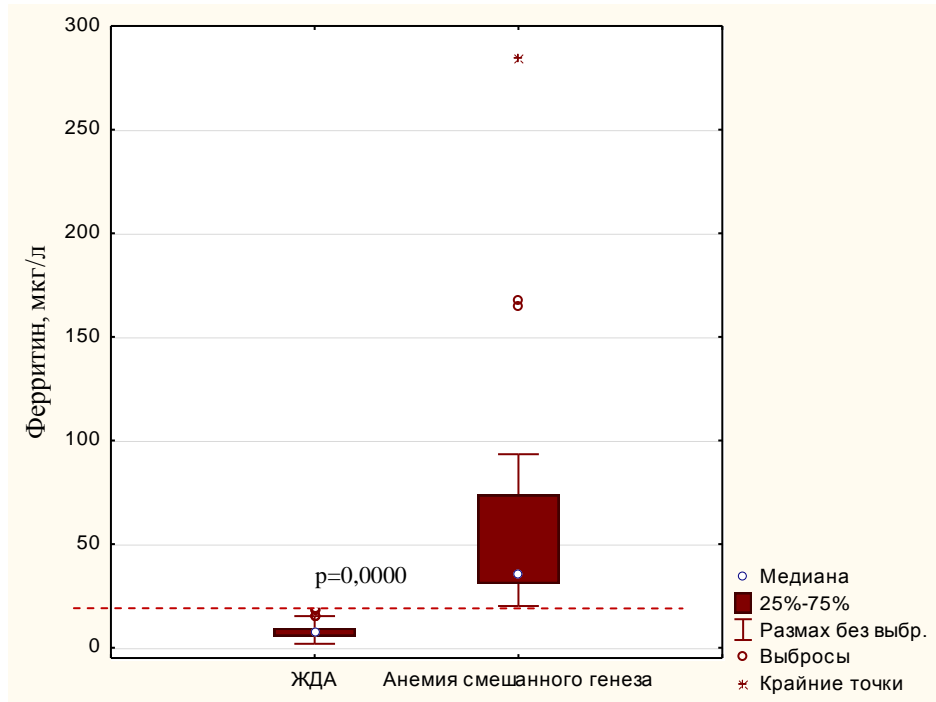


Рис. 16. Значения концентрации Hb у беременных с анемиями

Значения других лабораторных показателей (ФС, ГЦ) у беременных с ЖДА и анемиями смешанного генеза представлены на рисунках 17 и 18.

Концентрация ФС у беременных с ЖДА была статистически достоверно ниже, чем у беременных с анемиями смешанного генеза - $8,02 \pm 0,38$ мкг/л против $76,7 \pm 18,88$ мкг/л соответственно ($p=0,0000$). Этот показатель указывал на наличие абсолютного дефицита железа у беременных женщин с ЖДА (рис. 17). У беременных с анемиями смешанного генеза запасы железа были нормальными, поскольку уровень ФС превышал 20 мкг/л.



Примечание: ФС меньше 20 мкг/л указывает на абсолютный дефицит железа

Рис. 17. Значения концентрации ФС у беременных с анемиями.

Средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных с ЖДА оказалась статистически достоверно ниже, чем у беременных с анемией смешанного генеза: $3,5 \pm 1,12$ мкг/л против $32,3 \pm 6,64$ мкг/л соответственно ($p = 0,0000$) (Рис. 18).

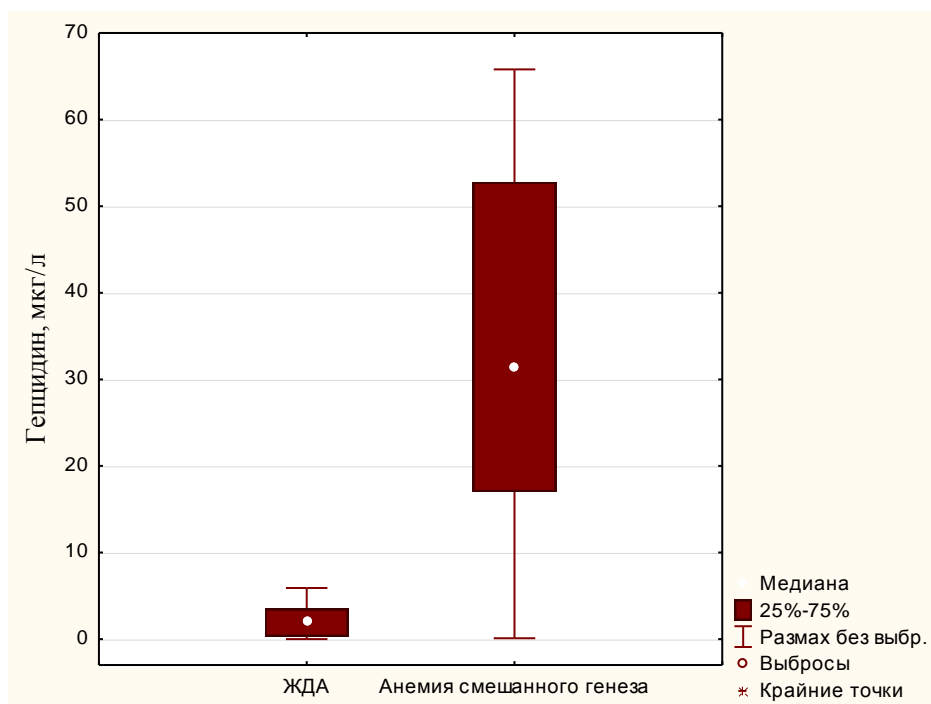
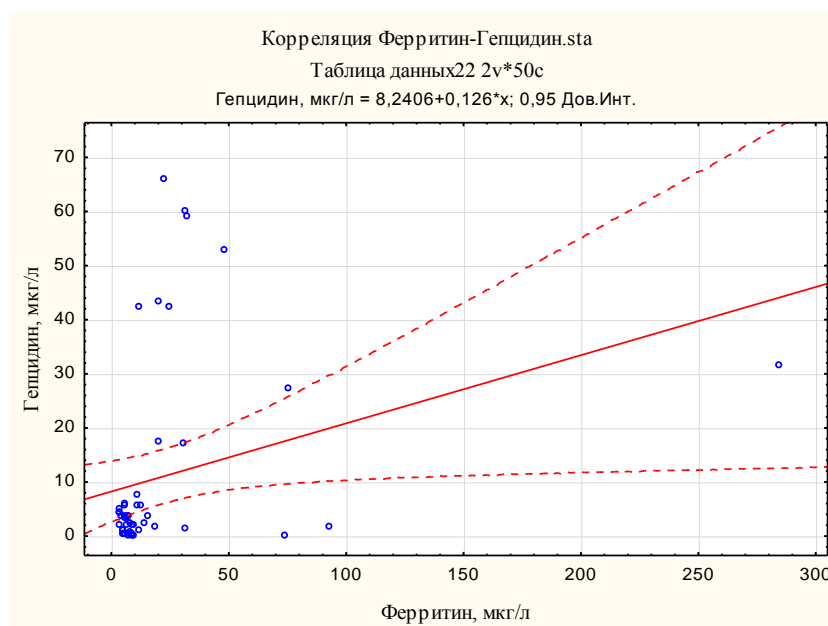


Рис. 18. Значения концентрации ГЦ у беременных с анемиями

Учитывая, что ГЦ является главным регулятором обмена железа, а также выявленные нами однонаправленные изменения ГЦ и ФС при анемиях беременных, нами был проведен корреляционный анализ зависимости ГЦ-ФС по Спирмену (рис. 19). Для анализа использовали данные, полученные при обследовании 50 из 116 беременных с анемией, включенных в исследование, в сыворотках крови которых определяли и ФС, и ГЦ. Из 50 женщин 37 были с ЖДА и 13 с анемией смешанного генеза.



Ранговые корреляции Спирмена (Корреляция Ферритин-Гепцидин.sta)
Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

	Число - набл.	Спирмена - R	t(N-2)	p-уров.
Ферритин & Гепцидин	50	0,364417	2,711185	0,009274

Рис. 19. Корреляционная зависимость ферритин-гепцидин в смешанной группе анемий беременных

Была установлена статистически достоверная прямая корреляционная зависимость между концентрациями ФС и ГЦ в сыворотках крови беременных с анемией ($R=0,36$; $p=0,009$).

Для определения чувствительности и специфичности теста на гепцидин мы использовали группу из 60 беременных. Из них 37 женщин были с ЖДА, 13 с анемией смешанного генеза и 10 с нормальным уровнем Нв. Таким образом, группа беременных женщин полностью соответствовала требованиям, предъявляемым к исследуемой группе для оценки эффективности диагностического теста (наличие испытуемых с заболеванием и без него). В качестве “золотого стандарта“ для диагностики ЖДА использовали тест на определение уровня ФС. Полученные результаты чувствительности и специфичности теста на гепцидин для диагностики анемий беременных представлены в таблице 23. Самые высокие показатели специфичности (90,91%) и

чувствительности (97,3%) теста на гепцидин были выявлены в точке разделения (cut-off) 7,4 мкг/л.

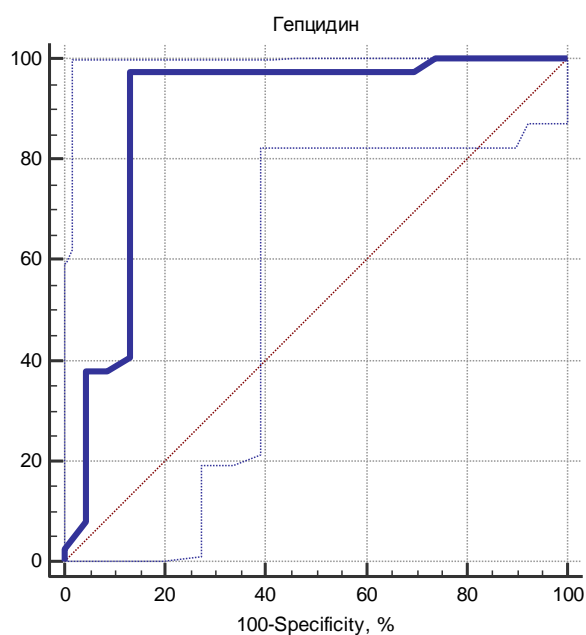
Таблица 23

Оптимальная точка разделения теста на гепцидин для диагностики ЖДА у беременных

Cut-off values of Hepcidin	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+PV	-PV
≤5	83,78	68,0 - 93,8	90,91	75,7 - 98,1	91,2	83,3
≤5,5	91,89	78,1 - 98,3	90,91	75,7 - 98,1	91,9	90,9
≤5,9	94,59	81,8 - 99,3	90,91	75,7 - 98,1	92,1	93,7
≤7,4	97,30	85,8 - 99,9	90,91	75,7 - 98,1	92,3	96,8
≤17	97,30	85,8 - 99,9	87,88	71,8 - 96,6	90,0	96,7
≤17,4	97,30	85,8 - 99,9	84,85	68,1 - 94,9	87,8	96,6
≤18,5	97,30	85,8 - 99,9	78,79	61,1 - 91,0	83,7	96,3
≤21,5	97,30	85,8 - 99,9	66,67	48,2 - 82,0	76,6	95,7
≤22,5	97,30	85,8 - 99,9	60,61	42,1 - 77,1	73,5	95,2
≤23,2	97,30	85,8 - 99,9	54,55	36,4 - 71,9	70,6	94,7
≤26	97,30	85,8 - 99,9	42,42	25,5 - 60,8	65,5	93,3

Из полученных результатов следует, что если для диагностики анемий беременных использовать тест на гепцидин, то при значении ГЦ меньше 7,4 мкг/л будут выявлены 90% случаев ЖДА. При концентрации ГЦ больше 17,0 мкг/л специфичность теста снижается, а при 26 мкг/л опускается ниже 50%, что делает тест при данном значении ГЦ непригодным для диагностики. При значении ГЦ более 7,4 мкг/л у 96,8% беременных можно исключить ЖДА. Следовательно, у беременных с анемией при концентрации ГЦ больше 7,4 мкг/л высока вероятность, что анемия является не железодефицитной и следует ожидать резистентность к пероральной ферротерапии.

Характеристическая кривая теста на ГЦ показана на рисунке 20.



Youden index J	0,8821
Associated criterion	$\leq 7,4$
Sensitivity	97,30
Specificity	90,91
Area under the ROC curve (AUC)	0,916
Standard Error ^a	0,0418
95% Confidence interval ^b	0,824 to 0,969
Significance level P (Area=0.5)	<0,0001

Рис. 20. Характеристическая кривая (*ROC*) теста на гепцидин для диагностики анемий беременных

Выпуклость кривой в сторону верхнего левого угла диаграммы и $AUC > 0,9$ свидетельствует о высокой диагностической ценности теста на гепцидин для дифференциальной диагностики анемий беременных.

Уровень сывороточного ЭПО при ЖДА беременных составил $53,8 \pm 38,1$ МЕ/л и был статистически достоверно ниже значения ЭПО в контрольной группе – $208 \pm 23,3$ МЕ/л ($p=0,0000$) (рис. 21, табл.24).

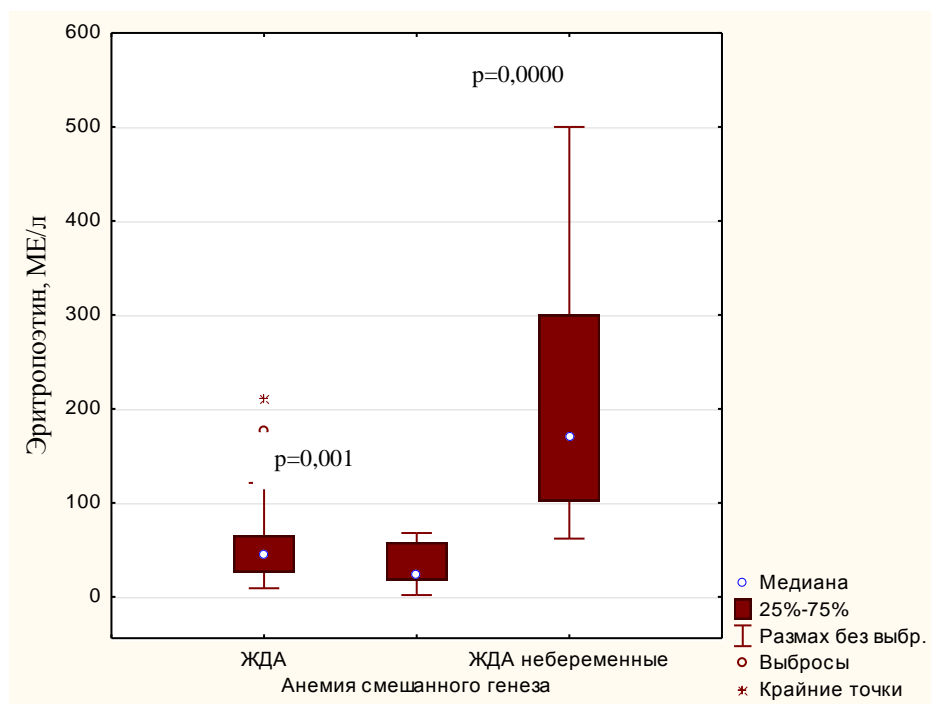
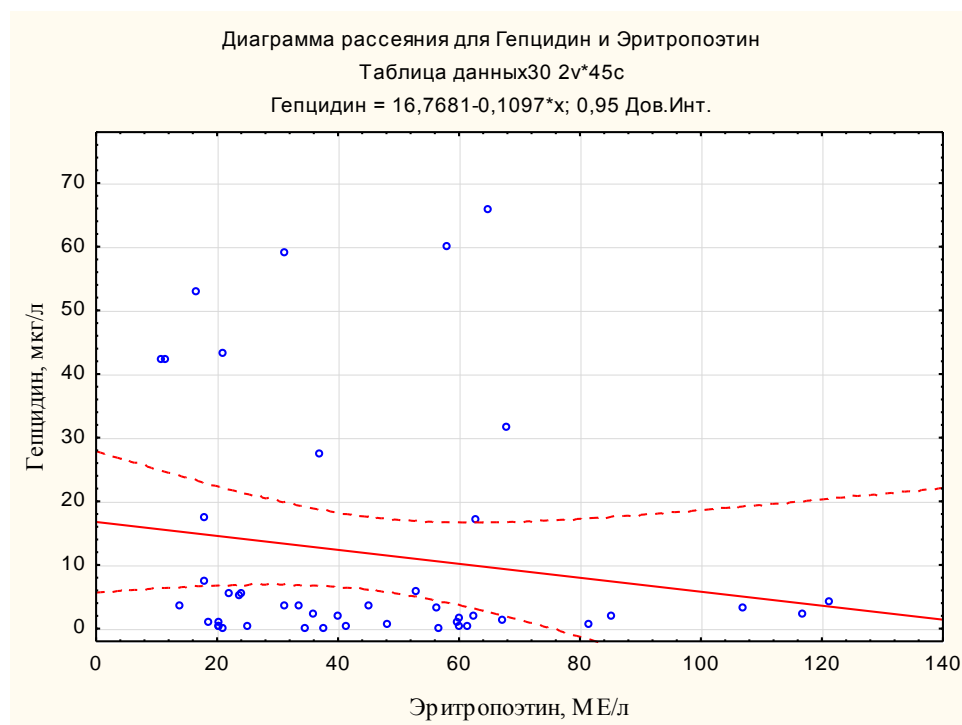


Рис. 21. Значения концентрации сывороточного ЭПО у беременных и небеременных с анемиями

Концентрация сывороточного ЭПО у беременных в группе анемии смешанного генеза составила $32,9 \pm 21,4$ МЕ/л и оказалась статистически достоверно ниже, чем и в группе ЖДА беременных – $53,8 \pm 38,1$ МЕ/л ($p=0,001$), и в контрольной группе – $208 \pm 23,3$ МЕ/л ($p=0,0000$).

Нами был проведен корреляционный анализ зависимости ЭПО-ГЦ по Спирмену. В группе из 45 беременных параллельно обследованных на ЭПО и ГЦ было 32 женщины с ЖДА и 13 – с анемией смешанного генеза (рис. 22).



Ранговые корреляции Спирмена (Таблица данных 30)
Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

	Число - набл.	Спирмена - R	t(N-2)	p-уров.
Эритропоэтин & Гепцидин	45	-0,148270	-0,983141	0,331038

Рис. 22. Корреляционная зависимость эритропоэтин-гепцидин в смешанной группе анемий беременных

Была установлена слабая статистически недостоверная обратная корреляционная зависимость ЭПО-ГЦ ($R = -0,15$; $p = 0,33$).

4.2 Результаты исследования продукции ЭПО при анемиях беременных

Результаты анализа адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемии представлены в таблице 24 .

Адекватность продукции ЭПО степени тяжести анемии у беременных и небеременных женщин (M±SD)

Вид анемии	Нв, г/л	ЭПО, МЕ/л	Коэффициент корреляции, r	О/П log (ЭПО)	p
ЖДА, n=93	97,7± 8,4	53,8± 38,1	-0,38	0,83± 0,14	0,0002
Анемия смешанного генеза, n=23	97,7± 6,8	32,9± 21,4	-0,05	0,71± 0,19	0,82
Контрольная группа (небеременные с ЖДА), n=27	76,9± 16,1	208± 23,3	-0,85	1,0± 0,06	0,0000

Зависимость Нв-ЭПО при ЖДА беременных показала обратную корреляцию с $R = -0,38$ при $p=0,0002$ и $O/П \log \text{ЭПО} = 0,83 \pm 0,14$, что, в целом, свидетельствовало об адекватной продукции ЭПО степени тяжести анемии (рис. 23).

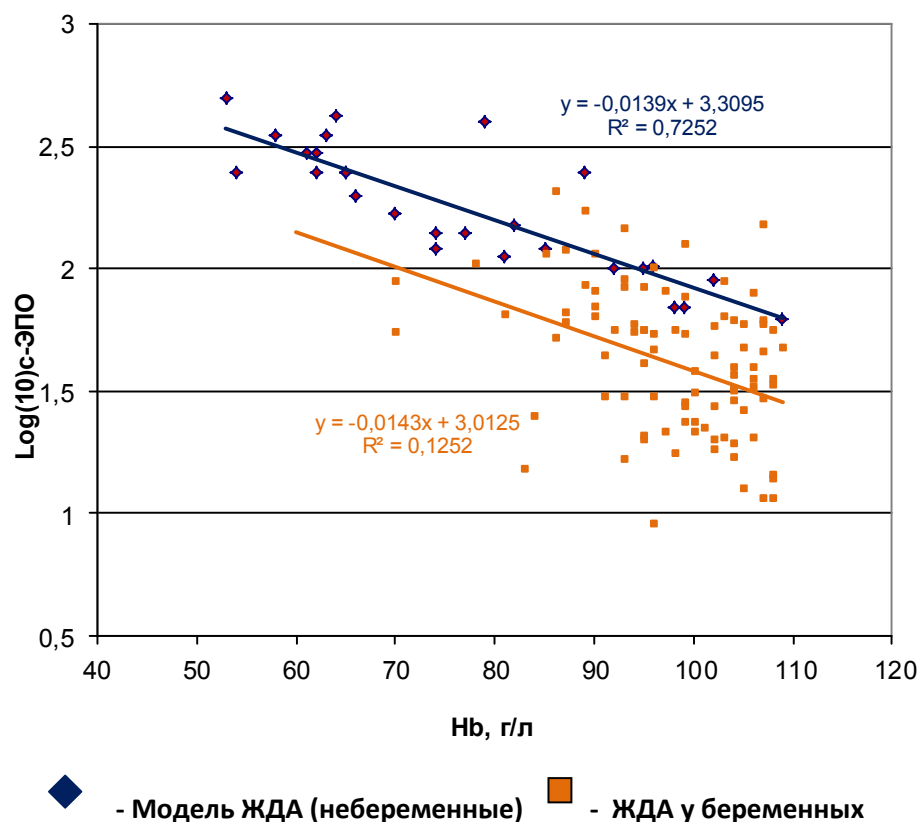


Рис. 23. Корреляционная зависимость Нв-ЭПО при ЖДА у беременных

При этом уровень сывороточного ЭПО при ЖДА беременных был статистически достоверно ниже значения ЭПО в контрольной группе ($p=0,0000$) (рис. 21).

У беременных с анемиями смешанного генеза не было выявлено статистически достоверной зависимости Нб-ЭПО ($R = - 0,05$ при $p=0,82$ и $O/P \log$ ЭПО = $0,71 \pm 0,19$) (рис. 24).

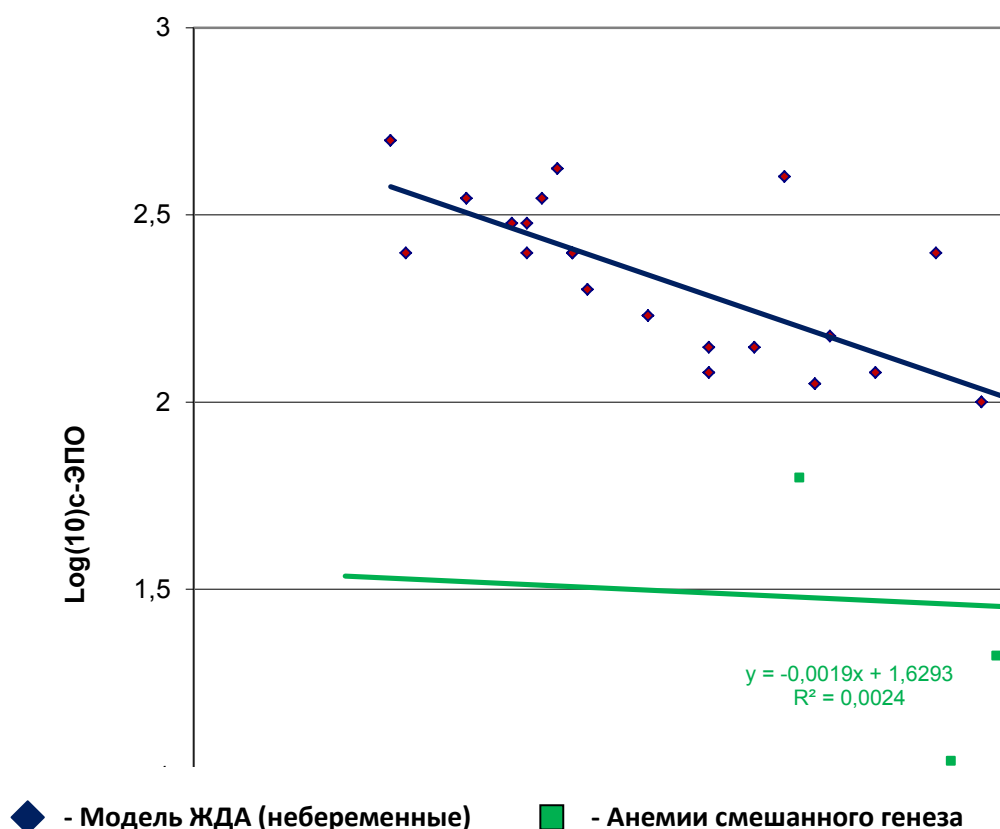
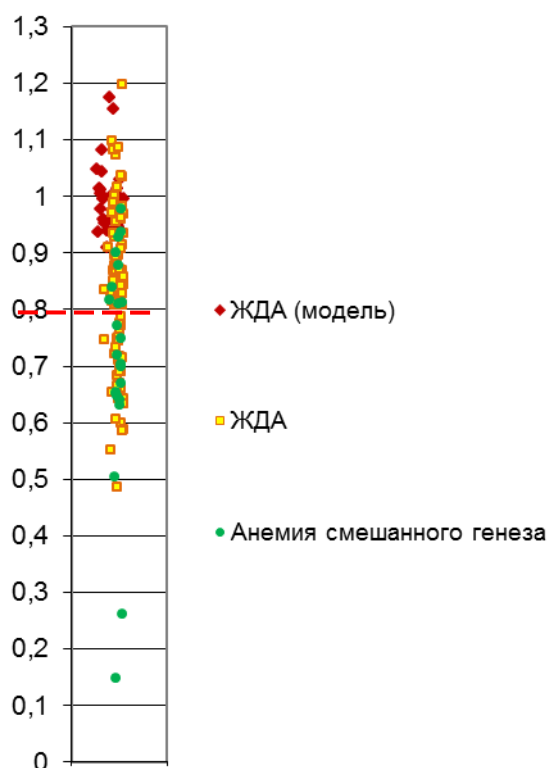


Рис. 24. Корреляционная зависимость Нб-ЭПО при анемиях смешанного генеза у беременных

Концентрация сывороточного ЭПО у беременных в группе анемии смешанного генеза была статистически достоверно ниже, чем и в группе ЖДА беременных ($p=0,001$), и в контрольной группе ($p=0,0000$). Следовательно, в целом, в группе анемии смешанного генеза отмечалась неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии.

Выборочный анализ адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемии по коэффициенту $O/P \log$ ЭПО показал, что случаи анемий с $O/P \log$ ЭПО $< 0,8$

отмечались и в группе анемий смешанного генеза, и в группе ЖДА беременных (рис. 25).



Примечание: Значения $O/R \log \text{ЭПО} < 0,8$ указывают на неадекватно низкую продукцию ЭПО степени тяжести анемии.

Рис. 25. Показатели $O/R \log \text{ЭПО}$ в группах анемий беременных и контрольной группе (ЖДА модель)

У 33 (35,5%) из 93 беременных с ЖДА показатель $O/R \log \text{ЭПО}$ был меньше 0,8, что указывало на неадекватно низкую продукцию ЭПО степени тяжести анемии. Среди беременных с анемией смешанного генеза показатель $O/R \log \text{ЭПО} < 0,8$ был выявлен у 14 (60,9%) из 23 беременных. Следовательно, снижение продукции сывороточного ЭПО ($O/R \log \text{ЭПО} < 0,8$), которое приводит к развитию гипопролиферативного эритропоэза, статистически достоверно чаще наблюдалось при анемиях смешанного генеза, $p=0,029$. (рис. 26).

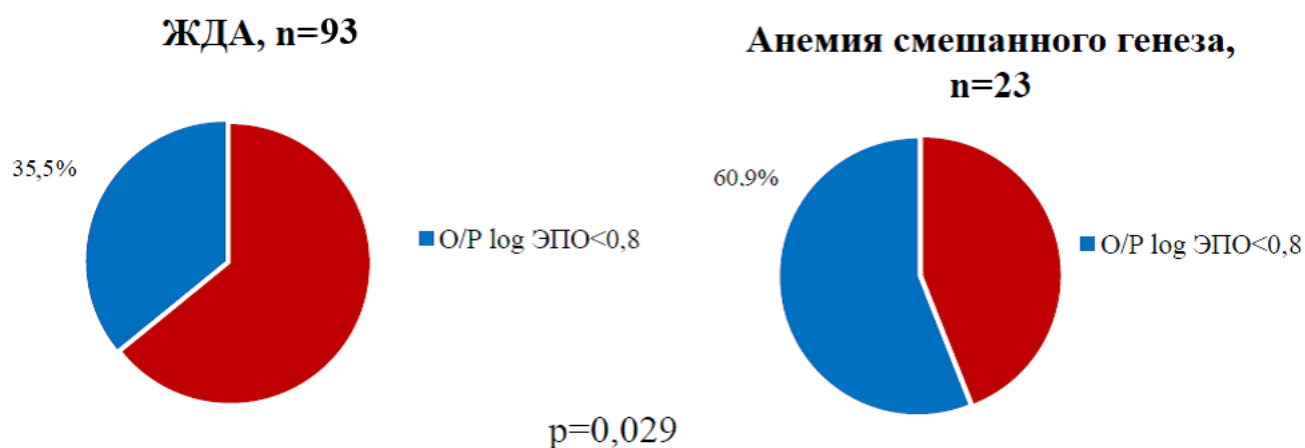


Рис. 26. Удельный вес анемий с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии (O/P log ЭПО < 0,8) при различных анемиях беременных

Таким образом, показатели ГЦ и ЭПО варьируют при анемиях беременных. ЖДА ассоциируется с низким уровнем ГЦ, тогда как при анемиях смешанного генеза концентрация ГЦ статистически достоверно выше. ЖДА беременных ассоциируются с концентрацией ГЦ меньше 7,4 мкг/л. Неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии отмечается и при ЖДА беременных и у женщин с анемиями смешанного генеза. Повышенная концентрация ГЦ (>17 мкг/л) и пониженный уровень сывороточного ЭПО могут быть причиной резистентности к ферротерапии.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНУТРИВЕННОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ С РЕКОМБИНАНТНЫМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ ФЕРРОТЕРАПИИ ПРИ АНЕМИЯХ БЕРЕМЕННЫХ

Исследование сравнительной эффективности внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии было проведено с участием 2 групп беременных по 14 женщин с анемией в каждой. Исходные характеристики беременных, включенных в исследование представлены в таблице 14. Беременные 1 группы для лечения анемии получали внутривенный препарат железа. Для лечения анемии женщинам 2 группы вводили рчЭПО в сочетании с внутривенным препаратом железа.

В обеих группах беременных с анемией отмечалась отчетливая положительная динамика по концентрации гемоглобина. Прирост Hb через три недели терапии составил $17,6 \pm 7,0$ г/л у беременных 1 группы и $21,9 \pm 8,9$ г/л во второй группе. Были достигнуты следующие уровни Hb: $103,4 \pm 6,2$ г/л и $110,2 \pm 12,7$ г/л в 1 и 2 группах соответственно. Средний прирост Hb в сутки в 1 группе оказался $1,02 \pm 0,36$ г/л, против $1,59 \pm 0,66$ г/л в группе 2, $p=0,009$ (табл. 25). Таким образом, показатели прироста и конечная концентрация Hb у беременных группы 2, получавших рчЭПО в сочетании с препаратами железа, оказались выше, чем у беременных группы 1, получавших только внутривенные препараты железа для лечения анемии. В группе 2 целевой уровень Hb=110 г/л был достигнут у 8 (57,1%) из 14 женщин, по сравнению с 2 (14,3%) из 14 беременных в 1 группе ($p=0,03$). Полученные данные позволили сделать вывод о более высокой эффективности комбинированной терапии рчЭПО с внутривенным препаратом железа, по сравнению с внутривенной ферротерапией.

Показатели динамики концентрации гемоглобина (Hb) у беременных с анемией

Группа	Hb до начала терапии, г/л	Hb через 3 недели терапии, г/л	Прирост Hb через 3 недели терапии, г/л	Прирост Hb в сутки, г/л	Количество беременных, у которых достигнут целевой уровень Hb (110 г/л) от общего числа пролеченных в группе абс. (%)
1, n=14					
<i>M±σ</i>	85,1±7,3	103,4±6,2	17,6±7,0	1,02±0,36	2 (14,3%)
<i>Min-Max</i>	61 – 94	84 – 127	5 – 29	0,38 – 1,77	
<i>Me</i>	84	103	17,5	1,12	
2, n=14					
<i>M±σ</i>	83,9±9,4*	110,2±12,7*	21,9±8,9*	1,59±0,66**	8 (57,1%)*
<i>Min-Max</i>	75 – 96	92 – 113	12 – 48	0,86 – 3,43	
<i>Me</i>	87	110	19,5	1,40	

*– $p>0,05$ **– $p=0,009$ *** – $p=0,01$

Ретикулоцитарная реакция в виде значительного увеличения количества Ret была отмечена в обеих группах: через неделю терапии Ret повышались с $13,9\pm 5,2\%$ до $30,6\pm 8,6\%$ и с $17,8\pm 8,8\%$ до $32,3\pm 11,3\%$ в 1 и 2 группах соответственно ($p>0,05$) (табл. 26). Через три недели терапии у беременных 2 группы количество Ret статистически достоверно было выше, чем в группе 1: $25,8\pm 5,7\%$ и $15,9\pm 1,8\%$ соответственно ($p=0,0000$).

Показатели динамики количества ретикулоцитов (Ret) у беременных с анемией (M±SD)

Группа	Ret до начала терапии, ‰	Ret через неделю терапии, ‰	Ret через 3 недели терапии, ‰
1, n=14	13,9±5,2	30,6±8,6	15,9±1,8
2, n=14	17,8±8,8	32,3±11,3	25,8±5,7*

* – $p^{1-2} = 0,0000$

Динамика количества Ret и Hb у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа (ВВ) и рчЭПО в сочетании с препаратом железа (ЭПО) показана на рисунках 27 и 28.

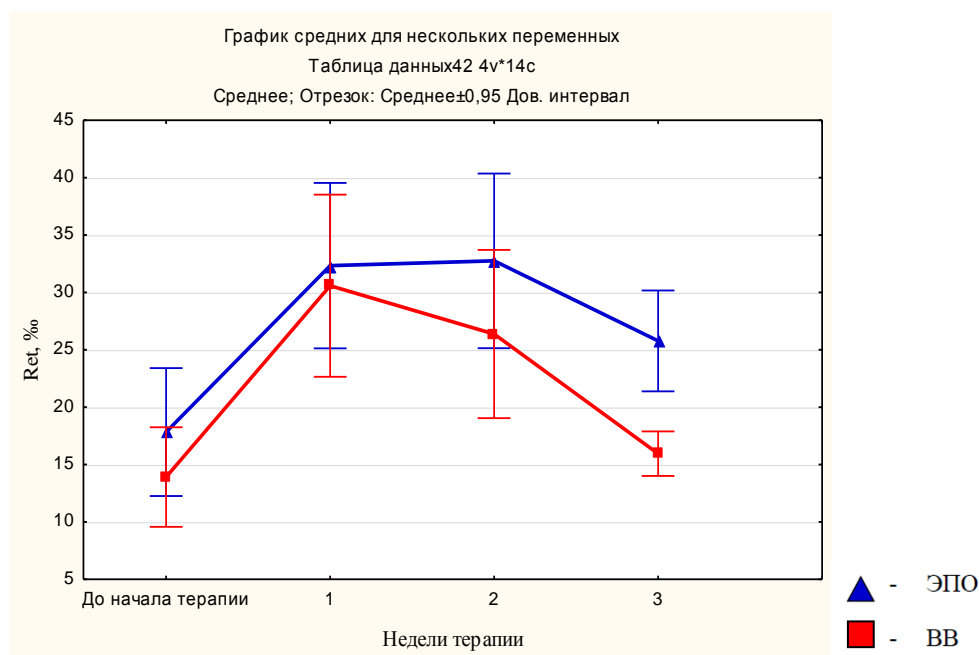


Рис. 27. Динамика количества ретикулоцитов (Ret) у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа (ВВ) и рчЭПО в сочетании с внутривенным препаратом железа (ЭПО)

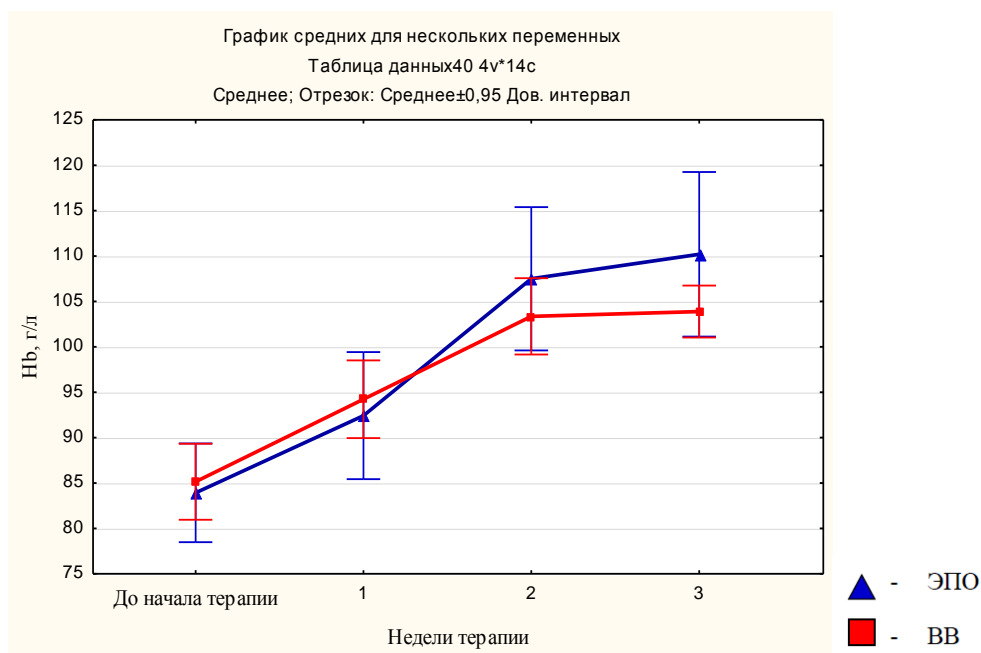


Рис. 28. Динамика концентрации гемоглобина у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа (ВВ) и рчЭПО в сочетании с препаратом железа (ЭПО)

Каких-либо серьезных нежелательных побочных явлений при лечении пациенток 1 и 2 группы не было выявлено. В группе 1 одна беременная ощущала металлический вкус во рту во время введения препарата, еще у одной было отмечено ощущение жара в начале внутривенной инфузии.

Из 28 беременных была выделена группа из 12 женщин, терапия которым была назначена на гестационном сроке 35-37 недель. Из 12 беременных 9 были из группы 2 и 3 женщины из группы 1. Средний срок беременности в начале терапии составил $36,3 \pm 0,87$ недель, а средняя продолжительность терапии $15,5 \pm 4,84$ суток. Средний прирост Hb за все время терапии и за сутки составил $20,7 \pm 11,26$ г/л и $1,6 \pm 0,75$ г/л соответственно (табл. 27).

Таблица 27

Динамика прироста Нв у женщин, начавших терапию в 35-37 недель беременности

Группа	Срок беременности в начале терапии, недели	Средняя продолжительность терапии, сутки	Средний прирост Нв, г/л	Прирост Нв в сутки, г/л
n=12				
<i>M±σ</i>	36, 3±0,87	15,5±4,84	20,7±11,26	1,6±0,75
<i>Min-Max</i>	35 – 38	7 – 21	5 – 48	0,86 – 3,43
<i>Me</i>	36	14	17	1,29

Максимальный прирост Нв составил 48 г/л за две недели терапии у беременной, получавшей комбинированную терапию. Минимальный прирост Нв – 5 г/л через 1 неделю был отмечен у женщины, получавшей внутривенную ферротерапию. Динамика концентрации Нв на фоне терапии у женщин, начавших терапию в 35-37 недель беременности, представлена в таблице 28 и на рисунке 29.

Таблица 28

Динамика концентрации Нв у женщин, начавших терапию в 35-37 недель беременности

Группа	Исходный Нв, г/л n=12	Нв через 1 неделю, n=12	Нв через 2 недели, n=11	Нв через 3 недели, n=8
n=12				
<i>M±σ</i>	83,5±5,97	90,8±6,9	106,0±14,9	109,1±9,58
<i>Min-Max</i>	61 – 96	73 – 112	88 – 133	84 – 127
<i>Me</i>	84	90	105	111



Рис. 29 . Средние значения Hb \pm 0,95 доверительный интервал в динамике у женщин, начавших терапию в 35-37 недель беременности

Учитывая, что в группе из 14 беременных женщин, получавших внутривенный препарат железа, были женщины, ответившие на лечение повышением Hb больше 15 г/л (n=10) и меньше 15 г/л (n=4), нами был проведен ROC анализ теста на ЭПО с целью определить концентрацию ЭПО перед началом внутривенной ферротерапии, при которой ответ на лечение будет максимальным. Результаты анализа представлены в таблице 29 и на рис. 30.

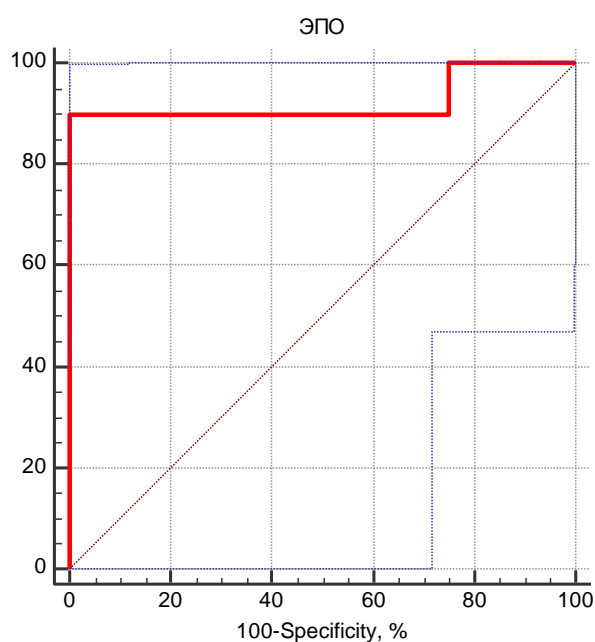
Таблица 29

Оптимальная точка разделения теста на ЭПО

Cut-off point ЭПО, МЕ/л	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+PV	-PV
≥ 19	100,00	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 60,2	71,4	
> 19	100,00	69,2 - 100,0	25,00	0,6 - 80,6	76,9	100,0
$> 21,8$	90,00	55,5 - 99,7	25,00	0,6 - 80,6	75,0	50,0
> 31	90,00	55,5 - 99,7	50,00	6,8 - 93,2	81,8	66,7

Продолжение Таблицы 29

Cut-off point ЭПО, МЕ/л	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+PV	-PV
>42	90,00	55,5 - 99,7	75,00	19,4 - 99,4	90,0	75,0
>45	90,00	55,5 - 99,7	100,00	39,8 - 100,0	100,0	80,0
>47	80,00	44,4 - 97,5	100,00	39,8 - 100,0	100,0	66,7
>49	70,00	34,8 - 93,3	100,00	39,8 - 100,0	100,0	57,1
>64	60,00	26,2 - 87,8	100,00	39,8 - 100,0	100,0	50,0
>70	50,00	18,7 - 81,3	100,00	39,8 - 100,0	100,0	44,4
>105	40,00	12,2 - 73,8	100,00	39,8 - 100,0	100,0	40,0
>113	30,00	6,7 - 65,2	100,00	39,8 - 100,0	100,0	36,4
>170	20,00	2,5 - 55,6	100,00	39,8 - 100,0	100,0	33,3
>190	10,00	0,3 - 44,5	100,00	39,8 - 100,0	100,0	30,8
>209,9	0,00	0,0 - 30,8	100,00	39,8 - 100,0		28,6



Youden index J	0,9000
Associated criterion	>45
Sensitivity, %	90,00
Specificity, %	100,00
Area under the ROC curve (AUC)	0,925
Standard Error ^a	0,0791
95% Confidence interval ^b	0,657 to 0,998
Significance level P	<0,0001

Примечание. При концентрации ЭПО перед началом терапии внутривенным препаратом железа больше 45 МЕ/л большинство беременных ответит повышением Hb больше 15 г/л (Se-90%, Sp-100%, +PV-100,0, p<0,0001).

Рис. 30. Характеристическая кривая (ROC) теста на ЭПО

Наиболее высокие показатели специфичности и чувствительности теста были выявлены при концентрации ЭПО равной 45 МЕ/л. Соответственно при уровне ЭПО больше 45 МЕ/л перед началом внутривенной ферротерапии можно с высокой вероятностью ожидать повышение Hb больше 15 г/л через $15,5 \pm 4,84$ дней терапии.

У всех женщин, получавших лечение для изучения сравнительной эффективности внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапии беременность закончилась своевременными родами (37-41 неделя).

Роды через естественные родовые пути произошли у 9 (64,3%) женщин группы 1 и у 11 (78,6%) женщин группы 2. Кесарево сечение проведено у 5 (35,7%) и 3 (21,4%) женщин соответственно ($p=0,4$). Во всех случаях кесарево сечение было проведено в плановом порядке (табл. 30)

Таблица 30

Способы родоразрешения в исследуемых группах беременных

Способ родоразрешения	Группа 1 n=14 Абс. (%)	Группа 2 n=14 Абс. (%)
Самопроизвольные роды	9 (64,3%)	11 (78,6%)
Плановое кесарево сечение	5 (35,7%)	3 (21,4%)

При анализе осложнений в родах не выявлены значимые различия в наблюдаемых группах ($p>0,05$) (табл. 31). У всех женщин 1 и 2 групп беременность закончилась рождением здоровых, доношенных детей.

Осложнения родов в исследуемых группах беременных

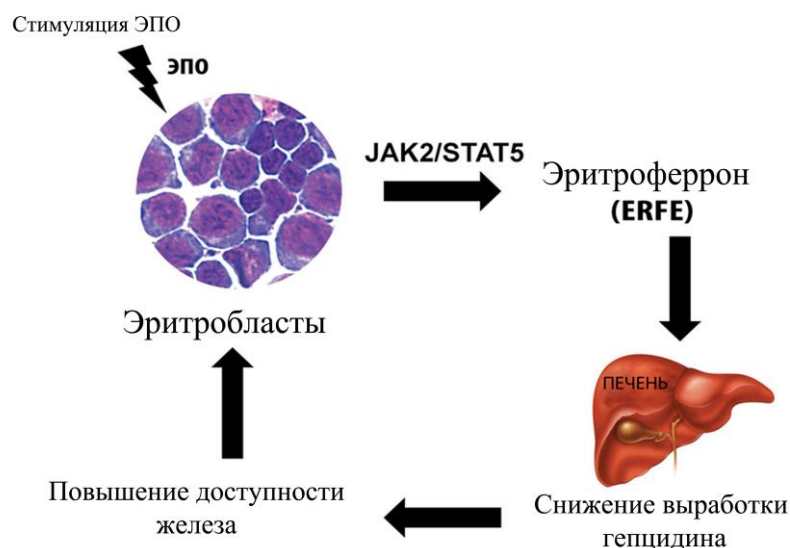
Осложнения родов	Группа 1 n=14 (%)	Группа 2 n=14 (%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	1(7,1%)	1(7,1%)
Слабость родовой деятельности	1(7,1%)	0
Острая гипоксия плода	2 (14,3%)	1 (7,1%)
Патологическая кровопотеря в родах	0	0

Примечание: $p > 0,05$

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что и внутривенная, и комбинированная терапия рчЭПО в сочетании с препаратами железа являются эффективными методами терапии анемий беременных в третьем триместре беременности. Однако, комбинированная ферротерапия в сочетании с рчЭПО статистически достоверно эффективнее внутривенной ферротерапии и имеет преимущества, связанные с часто встречающейся при анемиях беременных неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии, которая может быть причиной резистентности к обычной внутривенной ферротерапии. Комбинированная терапия рчЭПО и препаратами железа является высокоэффективным и безопасным методом быстрой коррекции анемии за 2-3 недели до родов. При использовании внутривенной ферротерапии наиболее высокую вероятность ответить на лечение повышением Hb больше 15 г/л имеют женщины с уровнем ЭПО перед началом лечения больше 45 МЕ/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время установлено, что ГЦ является основным регулятором обмена железа в организме человека и ключевым фактором развития анемии воспаления. Состояние костномозгового кроветворения контролируется эритропоэтином – гормоном гликопротеидной природы, вырабатываемым в почках. Причем между ЭПО и ГЦ в последние годы установлена тесная обратная связь. ЭПО воздействуя на эритроидные клетки предшественники стимулирует продукцию ими эритроферрона, который блокирует синтез ГЦ в печени (рис. 31).



Примечание: Повышение продукции эритропоэтина (ЭПО) вследствие гипоксии, развивающееся на фоне ЖДА, стимулирует эритробласты костного мозга, которые увеличивают синтез эритроферрона (ERFE). Последний тормозит синтез гепцидина гепатоцитами. Снижение концентрации гепцидина приводит к увеличению абсорбции железа в ЖКТ и усилению его реутилизации из депо, что повышает доступность железа для эритроидных клеток.

Рис. 31. Связь регуляторов эритропоэза в метаболизме железа (цит. по [85])

Доказано, что нарушения в системе эритрона, связанные с продукцией ЭПО и ГЦ, играют важную роль в патогенезе анемий [7,79]. Поэтому использование показателей ГЦ и ЭПО в клинической практике несет важную информацию, необходимую для дифференциальной диагностики и выбора лечебной тактики.

Особенно важна эта информация в случае анемий, развивающихся вследствие сложных нарушений гемопоэза и метаболизма железа, к которым относятся и анемии беременных [140]. Однако роль ГЦ и ЭПО при анемиях беременных недостаточно изучена.

На основании данных, полученных нами при обследовании 78 женщин в разные периоды нормально развивающейся беременности, было установлено значительное снижение концентрации ГЦ в течение беременности (рис. 10). Концентрация ГЦ оказалась обратно пропорциональной сроку гестационного периода ($R = -0,44$, $p = 0,0000$). Такая же обратно пропорциональная связь была установлена между концентрацией ФС и сроком беременности ($R = -0,72$, $p = 0,0000$), что указывало на однонаправленные изменения показателей ФС и ГЦ во время беременности. Об этом свидетельствовала прямая корреляционная связь ФС-ГЦ с $R = 0,31$ и $p = 0,006$. Если о снижении ФС в течение нормальной беременности достаточно хорошо известно [6, 41,104], то о динамике ГЦ у беременных данных недостаточно [76]. К. J. Schulze et al. (2008), используя методику определения гепцидина в моче и ФС, обследовали 149 беременных и также обнаружили прямую зависимость ФС-ГЦ с $R = 0,33$ и $p < 0,001$. Статистически достоверной зависимости Нб-ГЦ авторами не было выявлено ($R = -0,01$, $p = 0,88$). В нашем исследовании зависимость Нб-ГЦ также была недостоверной ($R = 0,16$, $p = 0,16$). А. Finkenstedt, et al. (2012) определяли ГЦ в сыворотках крови беременных и установили прямую зависимость ФС-ГЦ с $R = 0,57$ и $p < 0,001$ [75]. При этом концентрация ГЦ в I триместре составила 16 (4-97) мкг/л, во II – 11 (6-36) мкг/л и в III – 9,5 (1-43) мкг/л. Таким образом, полученные нами и немногочисленные литературные данные статистически достоверно свидетельствуют о снижении концентрации ГЦ в течение беременности и прямой корреляции ГЦ с ФС. Снижение уровня ГЦ к концу беременности можно объяснить известным повышением потребности в железе у женщины, связанным с развитием плода, плаценты и увеличением объема эритроцитарной массы [41]. Физиологическое усиление эритропоэтической

активности, отмеченное рядом авторов в течение беременности, может быть главным фактором, который через стимуляцию продукции эритроферрона эритроидными клетками предшественниками подавляет синтез ГЦ гепатоцитами (рис. 31) [66, 74,82]. Низкий уровень ГЦ способствует повышению абсорбции железа в кишечнике, уровень которой во 2-3 триместрах возрастает в 5-9 раз [104]. Следовательно, ГЦ выполняет важную функцию регулятора обмена железа во время беременности.

К моменту начала работы над диссертацией в литературе было доступно всего одно исследование, в котором была предпринята попытка оценить концентрацию ГЦ при анемиях беременных [15]. К сожалению, в нем авторы точно не указали, какой именно показатель они определяли в сыворотке крови беременных: прогепцидин или гепцидин. Учитывая, что полученные авторами уровни показателя оказались неадекватно высокими для ГЦ – более 200 мкг/л, по-видимому использовалась методика определения прогормона – прогепцидина. Тест на прогепцидин вскоре после появления соответствующих коммерческих тест-систем был признан непригодным ни для научного, ни для практического использования [71, 129, 138]. Тем не менее, авторы совершенно справедливо предложили использовать тест на ГЦ для дифференциальной диагностики анемий беременных.

Для определения диагностической ценности теста на ГЦ мы использовали группу из 116 беременных с анемией: из них с ЖДА – 93, с анемией смешанного генеза – 23. Уровень ГЦ при ЖДА беременных оказался статистически достоверно ниже, чем при анемиях смешанного генеза: $3,5 \pm 1,12$ мкг/л против $32,3 \pm 6,64$ мкг/л соответственно ($p = 0,0000$) (Рис. 18). В смешанной группе анемий была выявлена прямая корреляция ФС-ГЦ ($R=0,36$; $p=0,009$). Анализ диагностической ценности теста на ГЦ показал, что максимальные показатели специфичности (90,9%) и чувствительности (97,3%) были выявлены в точке разделения (cut-off) 7,4 мкг/л. Учитывая, что рассчитанная площадь под характеристической кривой (AUC) при точке разделения 7,4 мкг/л, оказалась

равной 0,916, диагностическую ценность теста на ГЦ можно считать высокой (рис. 20). Таким образом, полученные результаты имеют важное значение для дифференциальной диагностики анемий беременных. Впервые установлены значения $ГЦ < 7,4$ мкг/л характерные для ЖДА беременных, при уровне $ГЦ > 7,4$ мкг/л диагноз ЖДА маловероятен. Установленный нами пограничный уровень $ГЦ = 7,4$ мкг/л можно использовать и как предиктор эффективности пероральной ферротерапии. При принятии решения о стартовой терапии беременной с анемией концентрация $ГЦ > 7,4$ мкг/л в сыворотке крови будет указывать на высокую вероятность резистентности к пероральной ферротерапии и потребовать рассмотреть вопрос об альтернативной лечебной тактике – внутривенной или комбинированной с рчЭПО терапией.

Весьма интересными оказались данные, полученные при изучении адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемий беременных. Уровень сывороточного ЭПО при ЖДА беременных ожидаемо оказался статистически достоверно ниже значения ЭПО в контрольной группе небеременных с ЖДА (рис. 21). Концентрация ЭПО в сыворотках крови беременных с анемией смешанного генеза, так же была ниже, чем у женщин с ЖДА: $32,9 \pm 21,4$ МЕ/л против $53,8 \pm 38,1$ МЕ/л ($p = 0,001$). Подобные результаты были получены и в ранее проведенных исследованиях [56, 125, 127].

Анализ адекватности продукции ЭПО степени тяжести ЖДА беременных показал обратную зависимость Hb -ЭПО с $R = - 0,38$ при $p = 0,0002$ и $O/P \log$ ЭПО = $0,83 \pm 0,14$, что, в целом, свидетельствовало об адекватной продукции ЭПО (табл. 24). Продукция ЭПО у беременных с анемиями смешанного генеза была неадекватно низкой степени анемии (гипопрролиферативный эритропоэз) – зависимость Hb -ЭПО статистически недостоверна ($R = - 0,05$ при $p = 0,82$; $O/P \log$ ЭПО = $0,71 \pm 0,19$). В то же время выборочный анализ показал, что случаи анемий с $O/P \log$ ЭПО $< 0,8$ отмечались и в группе анемий смешанного генеза, и в группе ЖДА беременных. Это свидетельствовало о том, что неадекватно низкая продукция ЭПО часто развивается при анемиях беременных.

Впервые феномен неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести анемии у беременных был отмечен Демиховым В.Г., который дал патогенетическое обоснование применению рчЭПО при анемиях беременных [6]. Автором было показано, что средний уровень ЭПО в сыворотках крови беременных с ЖДА достоверно ниже, чем у небеременных с ЖДА и, что гипопролиферативный эритропоэз характерен для всех анемий беременных. В то же время при проведении нами выборочного анализа было установлено, что неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии выявлена у 35,9% беременных с ЖДА и у 60,9% женщин с анемиями смешанного генеза (Рис. 26). Если в неадекватно низкой продукции ЭПО при анемиях смешанного генеза нет ничего необычного, то треть случаев ЖДА беременных с $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$ представляет интерес. Уровень ЭПО при ЖДА у небеременных высокий и всегда адекватен степени анемии. В нашем исследовании он составил $208,0 \pm 23,3$ МЕ/л при $O/P \log \text{ЭПО} = 1,0 \pm 0,06$. Причинами пониженной продукции ЭПО при анемиях беременных могут быть гиперэстрогемия и избыточная продукция провоспалительных цитокинов плацентой [43,60]. Известно, что эстрогены и провоспалительные цитокины, в частности интерферон- γ угнетают эритропоэз [53, 54, 97, 105, 113, 114,]. Повышенная продукция интерферона- γ при ЖДА беременных была установлена ранее [23]. Таким образом, для пониженной продукции ЭПО при анемиях беременных имеется достаточно оснований. Важным для клинической практики является вопрос не только причин, но и возможных последствий неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести анемий беременных. Она, так же как и повышенный уровень ГЦ может быть частой причиной резистентности к проводимой ферротерапии. Но если повышенный ГЦ определяет резистентность к пероральным препаратам железа, поскольку ГЦ регулирует абсорбцию железа в кишечнике, то уровень ЭПО определяет эффективность внутривенной ферротерапии, так как утилизация циркулирующего в крови железа в костном мозге зависит от эритропоэтической активности эритроидных клеток предшественников. Поэтому необходимо было

установить прогностически значимый уровень ЭПО, позволяющий ожидать максимальный ответ на лечение внутривенными препаратами железа. С этой целью нами был проведен ROC анализ теста на ЭПО в группе беременных с ЖДА, получавших внутривенную ферротерапию и ответивших на лечение повышением Hb больше 15 г/л и меньше 15 г/л. Самые высокие показатели специфичности и чувствительности теста были выявлены при концентрации ЭПО равной 45 МЕ/л (табл. 29, рис. 30). На основании полученных результатов нами был сделан вывод о том, что при исходном уровне ЭПО перед началом внутривенной терапии больше 45 МЕ/л можно с высокой вероятностью ожидать повышение Hb больше 15 г/л через $15,5 \pm 4,84$ дней терапии.

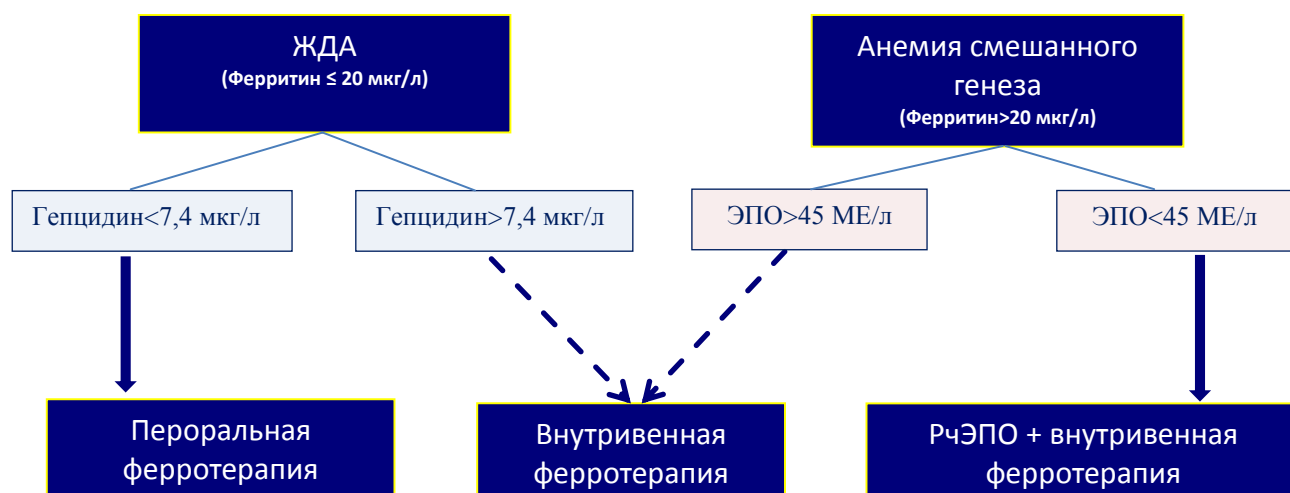
Следующей важной задачей проведенного исследования была оценка сравнительной эффективности внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапии при анемиях беременных во второй половине беременности. Внутривенные препараты железа и рчЭПО все шире используются в акушерской практике [52]. При этом данных о сравнительной эффективности внутривенной и рчЭПО терапии практически нет. Часто врач акушер-гинеколог, выбирая лечебную тактику при анемии, которая “обнаруживается” за 2-3 недели до родов, оказывается перед выбором между гемотрансфузией, внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапией.

Мы провели сравнительное исследование эффективности внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии с участием 2 групп беременных по 14 женщин с анемией в каждой. И в группе, получавшей внутривенные препараты железа, и в группе женщин, получавших рчЭПО с внутривенными препаратами железа, отмечалась отчетливая положительная динамика по концентрации гемоглобина. Однако прирост Hb, количество беременных, достигших целевого уровня Hb, и количество Ret через три недели терапии оказались статистически достоверно выше при использовании рчЭПО в сочетании с внутривенными препаратами железа (табл. 25 и 26; рис. 27 и 28).

Каких-либо серьезных нежелательных побочных явлений при лечении пациенток 1 и 2 группы не было выявлено. У 1 из беременных, получавших внутривенную ферротерапию, был отмечен металлический вкус во рту во время введения препарата, еще у одной наблюдалось ощущение жара в начале внутривенной инфузии.

Из 28 беременных с анемией у 12 женщин терапия была начата при гестационном сроке 35-37 недель, а её средняя продолжительность составила $15,5 \pm 4,84$ суток. Из 12 беременных 9 получали комбинированную и 3 внутривенную ферротерапию. Средний прирост Hb составил $1,6 \pm 0,75$ г/л в сутки, максимальный прирост Hb составил 48 г/л за две недели терапии у беременной, получавшей комбинированное лечение рчЭПО и препараты железа внутривенно. Таким образом, комбинированная терапия рчЭПО и препаратами железа оказалась высокоэффективным и безопасным методом быстрой коррекции анемии за 2-3 недели до родов.

Полученные результаты позволили составить алгоритм лечебно-диагностической тактики при анемиях во второй половине беременности (рис. 32). При анемии за 2-3 недели до родов предпочтение следует отдавать комбинированной терапии рчЭПО и внутривенным препаратам железа.



Примечание: при концентрации гепцидина > 7,4 мкг/л вероятность эффективной пероральной ферротерапии минимальна (показаны внутривенные препараты железа); при уровне эндогенного ЭПО > 45 МЕ/л эффективность терапии внутривенными препаратами железа будет максимальной (при ЭПО < 45 МЕ/л следует использовать рчЭПО с препаратами железа)

Рис. 32. Алгоритм выбора лечебной тактики при анемиях во второй половине беременности в зависимости от уровня гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови

Таким образом, результаты диссертационного исследования позволяют оптимизировать лечебно-диагностическую тактику при анемиях у женщин во второй половине беременности и улучшить качество оказания им медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. Между концентрацией гепцидина в сыворотке крови и сроком гестационного периода при физиологически протекающей беременности установлена обратная корреляционная связь с $R = -0,44$ ($p = 0,0000$). Уровень гепцидина в течение беременности снижается и имеет прямую корреляцию с концентрацией ферритина сыворотки с $R = 0,31$ ($p = 0,006$).
2. Концентрация гепцидина в сыворотках крови беременных статистически достоверно ниже при железодефицитной анемии, чем при анемиях смешанного генеза ($p = 0,0000$).
3. Диагностический тест на гепцидин является высокоэффективным и точным для диагностики железодефицитной анемии у беременных со специфичностью 90,9%, чувствительностью 97,3%, AUC 0,916 в точке разделения 7,4 мкг/л ($p < 0,0001$).
4. Неадекватно низкая продукция эритропоэтина степени тяжести анемии по показателю $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$ отмечается у 35,9% беременных с ЖДА и у 60,9% женщин с анемией смешанного генеза ($p = 0,029$).
5. Диагностический тест на эритропоэтин имеет высокую диагностическую ценность при железодефицитной анемии во второй половине беременности при прогнозировании ответа на внутривенную ферротерапию со специфичностью 100,0%, чувствительностью 90,0%, AUC 0,9925 в точке разделения 45 МЕ/л ($p < 0,0001$). При уровне эритропоэтина больше 45 МЕ/л перед началом внутривенной ферротерапии можно с высокой вероятностью ожидать повышение Hb больше 15 г/л через $15,5 \pm 4,84$ дней терапии.
6. Комбинированная терапия рекомбинантным эритропоэтином в сочетании с внутривенными препаратами железа статистически достоверно эффективнее внутривенной ферротерапии при лечении анемий во второй половине беременности ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики анемий беременных следует использовать тесты на гепцидин и эритропоэтин. Уровень гепцидина $<7,4$ мкг/л указывает на ЖДА, при значении выше $7,4$ мкг/л дефицит железа можно исключить с высокой долей вероятности. При концентрации гепцидина $>7,4$ мкг/л высока вероятность резистентности к пероральной ферротерапии (показаны внутривенные препараты железа).
2. При уровне сывороточного эритропоэтина >45 МЕ/л эффективность терапии анемии внутривенными препаратами железа будет максимальной (при эритропоэтине <45 МЕ/л следует использовать рекомбинантный эритропоэтин в сочетании с препаратами железа). При отсутствии возможности для определения эритропоэтина следует использовать комбинированную терапию, которая более эффективна, чем применение внутривенных препаратов железа.
3. Выбирая лечебную тактику при анемии за 2-3 недели до родов, предпочтение следует отдавать комбинированной терапии рекомбинантным эритропоэтином с внутривенным препаратом железа.
4. Предложенный алгоритм выбора лечебной тактики в зависимости от уровня гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови рекомендован для использования при анемиях во второй половине беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Рекомбинантный эритропоэтин в лечении анемии беременных и родильниц [Текст] / Э.К. Айламазян, А.В. Самарина, М.А. Тарасова // Акушерство и гинекология. - 2003. - №2. - С.68-70.
2. Анемия у беременных женщин: распространенность и возможность диагностики [Текст] / И.С. Тарасова [и др.] // Анемия. Журнал рабочей группы по анемии. – 2007. – №2. – С. 15–21.
3. Белошевский, В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных [Текст] / В.А. Белошевский. – Воронеж, 2000. – 128 с.
4. Виноградова, М.А. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности [Текст] / М.А. Виноградова, Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский // Акушерство и гинекология. - 2015. - №7. - С. 78-82.
5. Даниахий, М.А. Беременность и кроветворение [Текст] / М.А. Даниахий. – Ташкент (УзССР), 1937.
6. Демихов, В.Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: автореф. дис. д-ра мед. наук [Текст] / В.Г. Демихов. – Рязань, 2003.
7. Демихов, В.Г. Патогенез и лечение анемий беременных [Текст] / В.Г. Демихов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев. – М.: Практическая медицина, 2015.
8. Диагностика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Клинический протокол [Текст] / В.Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2014. - №3 (Прил.). - С. 11-17.
9. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц (Клинический протокол) [Текст] / Е.Н. Коноводова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2012. - №4/2 (Прил.). - С. 3-9.

10. Железодефицитные состояния в акушерско-гинекологической практике: информационный бюллетень [Текст] / под ред. Т.В. Галиной. – М.: Редакция журнала Status Praesens, 2016. – 24 с.
11. Климовская, Е.В. Сравнительная характеристика различных схем применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных: автореф. дис. канд. мед. наук [Текст] / Е.В. Климовская. – Рязань, 2012. – 37 с.
12. Латентная форма железодефицитной анемии беременных женщин и состояние здоровья их детей [Текст] / С.Н. Вахрамеева [и др.] // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 1996. – Т. 41, №3. – С. 26-30.
13. Лечение дефицита железа у родильниц рекомбинантным эритропоэтином [Текст] / Е.Н. Коноводова [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2010. - №3.- С.35-38.
14. Лиозина, Е.М. Кроветворение при беременности в норме и патологии [Текст] / Е.М. Лиозина. – Киев (УССР), 1952.
15. Никифорович, И.И. Роль гепсидина в развитии анемии у беременных [Текст] / И.И. Никифорович, А.В. Литвинов, А.Н. Иванян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 1. – С. 11-14.
16. Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий [Текст] : Приказ Минздрава России от 01.11.2012 N 572н (ред. от 11.06.2015). – М.,2012.
17. Объемный транспорт кислорода на фоне лечения эритропоэтином и препаратами железа у беременных с анемией [Текст] / В.А. Бурлев [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – №2. – С.10-14.
18. Официальная инструкция по медицинскому применению препарата Венофер. – Электрон. дан. – Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/venofer_12429/

19. Официальная инструкция по медицинскому применению препарата Феринжект. – Электрон. дан. – Режим доступа: [https:// medi.ru /instrukciya/ferinzhekt_1480/](https://medi.ru/instrukciya/ferinzhekt_1480/)
20. Применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемий в акушерской практике: сравнительная характеристика эффективности различных доз [Текст] / В.Г. Демихов [и др.] // Гинекология. – 2010. – Т.12, №6. – С.46-49.
21. Радзинский, В.Е. Анемия и беременность - проблемы и перспективы [Текст] / В.Е. Радзинский, Е.В. Радзинская // Фарматека. - 2008. - №14.-С.28-31.
22. Распространенность дефицита железа у беременных женщин [Текст] / В.Г. Демихов [и др.] // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – №1. – С. 21-23.
23. Роль провоспалительных цитокинов и эстрогенов в мультифакторном патогенезе анемий беременных [Текст] / В.Г. Демихов [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2011. – № 3. – С. 17-21.
24. Рустамова, М.С. Динамика изменения запасов железа в организме женщины в течение беременности [Текст] / М.С. Рустамова // Вопр. охраны материнства и детства. – 1991. – № 1. – С. 51-53.
25. Сидельникова, В.М. Привычная потеря беременности [Текст] / В.М. Сидельникова. – М.: Триада-Х, 2002. – 202 с.
26. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. [Текст] / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер; под ред. С.Е. Бащинского, С.Ю. Варшавского. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
27. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных [Текст] / М.М. Шехтман. – М., 1999. – С. 373-392.
28. Эффективность применения различных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина для лечения анемии беременных [Текст] / В.Г. Демихов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2011. – №1. – С. 32-35.

29. A national survey of iron and folat status in pregnant women in Switzerland [Text] / S.Y. Hess [et al.] // *Int J Vitam Nutr Res.* – 2001. – Vol. 71, №5. – P. 268-273.
30. Abou, Zahr C. Maternal Mortality: A Global Factbook [Text] / Zahr C.Abou, E. Royston. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1991. – URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
31. Akinsoto, P.J.O. Soluble transferrin receptors in anaemia of pregnancy [Text] / P.J.O. Akinsoto // *J Obstet Gynaecol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 250–252.
32. Alper, B.S. Using ferritin levels to determine iron-deficiency anemia in pregnancy [Text] / B.S. Alper, R. Kimber, A.K. Reddy // *J Fam Pract.* – 2000. – Vol. 49, № 9. – P.829-832.
33. Anaemia during pregnancy as a risk factor for iron-deficiency anaemia in infancy: a case-control study in Jordan [Text] / J. Kilbride [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 1999. – Vol. 28. – P. 461 – 468.
34. Anemia and spontaneous preterm birth [Text] / M.A. Klebanoff [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 1991. – Vol. 164, № 1 (Pt 1). – P. 59-63.
35. Anemia vs iron deficiency: increased risk of preterm delivery in a prospective study [Text] / T.O. Scholl [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1992. – Vol. 55. – P. 985-988.
36. Arcasoy, M.O. Non-erythroid effects of erythropoietin [Text] / M.O. Arcasoy // *Hematologica.* – 2010. – Vol. 95, № 11. – P. 1803 – 1805.
37. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians [Text] / E. Rimon [et al.] // *Am J Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 1142–1147.
38. Ashby, D.R. Erythropoietin administration in humans causes a marked and prolonged reduction in circulating hepcidin [Text] / D.R. Ashby, D.P. Gale, M. Busbridge // *Haematologica.* – 2010. – Vol. 95. – P. 505-508.
39. Ashkar, A.A. Interferon- γ contributes to the normalcy of murine pregnancy [Text] / A.A. Ashkar, B.A. Croy // *Biol Reprod.* – 1999. – Vol. 61. – P. 493-502.

40. Baker, W.F. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology [Text] / W.F. Baker // Hematology/Oncology clinics of North America. – 2000. – Vol. 14, № 5. – P.1061-1077.
41. Beaton, G.H. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? [Text] / G.H. Beaton // Am J Clin Nutr. – 2000. – Vol. 72 (Suppl.). – P. 265S-271S.
42. Bencaiova, G. Mild Anemia and Pregnancy Outcome in a Swiss Collective [Text] / G. Bencaiova, Ch. Breymann // Journal of Pregnancy. – 2014. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/307535>.
43. Benyo, D.F. Hypoxia Stimulates Cytokine Production by Villous Explants from the Human Placenta [Text] / D.F. Benyo, T.M. Miles, K.P. Conrad // J. Clin Endocrinol Metab. – 1997. – Vol. 82. – P.1582-1588.
44. Blot, I. Iron deficiency in pregnancy. Effects on the newborn [Text] / I. Blot, D. Diallo, G. Tchernia // Curr Opin Hematol. – 1999. – № 6. – P. 65–70.
45. Blunted Erythropoietin Production and Decreased Erythropoiesis in Early Pregnancy [Text] / Y. Beguin [et al.] // Blood. – 1991. – Vol. 78, № 1. – P. 89-93.
46. Bondevik, G.T. Maternal hematological status and risk of low birth weight and preterm delivery in Nepal [Text] / G.T. Bondevik, R.T. Lie, G. Kvale // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2001. – Vol. 80. – P.402–408.
47. Breymann, Ch. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy and postpartum [Text] / Ch. Breymann, A. Krafft // TATM. – 2012. – Vol. 12. – P.135–142.
48. Brugnara, C. Iron therapy [Text] / C. Brugnara, P. Beris // Disorders of Erythropoiesis, Erythrocytes and Iron Metabolism. European School of Haematology / eds.: C. Beaumont [et al.]. – Paris, 2009. – P. 512–528.
49. Cancado, R.D. Iron replacement options: oral and intravenous formulations [Text] / R.D. Cancado, M. Munoz // TATM. – 2012. – Vol. 12. – P.103–114.
50. Cao, C. Pregnancy and iron homeostasis: an update [Text] / C. Cao, K.O. O'Brien // Nutr Rev. – 2013. – Vol. 71, № 1. – P.35-51.

51. Consequences of maternal anaemia on outcome of pregnancy in a malaria endemic area in Papua New Guinea [Text] / B. Brabin [et al.] // *Ann Trop Med Parasitol.* – 1990. – Vol. 84. – P. 11–24.
52. Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review [Text] / L. Sienas [et al.] // *Obstetrical and Gynecological Survey.* – 2013. – Vol. 68, №8. – P. 594-602.
53. Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with haematological disorders [Text] / H. Denz [et al.] // *Eur J Haematol.* – 1990. – Vol. 44. – P.186-189.
54. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis [Text] / J.A. Eastgate [et al.] // *Lancet.* – 1988. – № 2. – P. 706-709.
55. Criteria for Anemia in Children and Childbearing-Aged Women [Text] / Centers of Disease Control (CDC) // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* – 1989. – Vol. 38, № 22. – P. 400-404.
56. Demikhov, V.G. Blunted erythropoiesis and recombinant human erythropoietin therapy in anemic pregnant women [Text] / V.G. Demikhov, E.F. Morshchakova // *Annals of Hematol.* – 2003. – Vol. 82, № 6. – P. S110.
57. Dennison, H.A. Limitations of ferritin as a marker of anemia in end stage renal disease [Text] / H.A. Dennison // *ANNA J.* – 1999. – Vol. 26. – P. 409-414.
58. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration [Text] / F.H. Wians Jr [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2001. – Vol. 115, № 1. – P. 112-118
59. Disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism [Text] / eds.: C. Beaumont, Ph. Beris, C. Brugnara. – ESH, 2009. – 135 p.
60. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat [Text] / L. Gambling [et al.] // *Biol Reprod.* – 2002. – Vol. 66, №2. – P. 516-523.

61. Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy [Text] / L.R. Sanchez-Gonzalez [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*- 2016.- Vol.205.- P.32-36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.004.
62. Eichhorn, K.H. Lack of associations between fetal and maternal serum-erythropoietin at birth [Text] / K.H. Eichhorn, C. Bauer, K.U. Eckardt // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*- 1993.-Vol. 50, № 1.- P. 47-52.
63. Erythropoietin in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy [Text] / S. Sifakis [et al.] // *Gynecol Obstet Invest.* – 2001. – Vol. 51, № 3. – P. 150-156.
64. Evidence for tumor necrosis factor/cachectin production in cancer [Text] / F. Balkwill [et al.] // *Lancet.* – 1987. – № 2. – P.1229-1232.
65. Feelders, R.A. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors [Text] / R.A. Feelders, E.P. Kuiper-Kramer, H.G. van Eijk // *Clin Chem Lab Med.* – 1999. – Vol. 37. – P. 1-10.
66. Fetal and maternal erythropoietin levels in normal pregnancy [Text] / R. Ireland [et al.] // *Fetal Diagn. Ther.* – 1992. – Vol. 7. – P. 21-25.
67. Ganz, T. Heparin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation [Text] / T. Ganz // *Blood.* – 2003. – Vol. 102. – P. 783-788.
68. Gisbert, J.P. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease [Text] / J.P. Gisbert, F. Gomollón // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103. – P.1299-1307.
69. Global, regional, and national trends in hemoglobin concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population representative data [Text] / G.A. Stevens [et al.] // *The Lancet Global Health.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. e16-e25.
70. Goodnough, L.T. Iron deficiency syndromes and iron-restricted erythropoiesis [Text] / L.T. Goodnough // *Transfusion.* – 2012. – Vol. 52. – P.1584-1592.

71. Hadley, K.B. Iron absorption by healthy women is not associated with either serum or urinary prohepcidin [Text] / K.B. Hadley, L.K. Johnson, J.R. Hunt // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – Vol.84. – P.150–155.
72. Haram, K. Iron supplementation in pregnancy – evidence and controversies [Text] / K. Haram, S.T. Nilsen, R.J. Ulvik // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. – Vol. 80. – P. 683-688.
73. Harris, S.A. Erythropoietin treatment of erythropoietin-deficient anemia without renal disease during pregnancy [Text] / S.A. Harris, G.Jr. Payne, J.M. Putman // *Obstet Gynecol.* – 1996. – Vol. 87, № 5 (Pt 2) . – P. 812-814.
74. Harstad, T.W. Serum erythropoietin quantitation in pregnancy using an enzyme-linked immunoassay [Text] / T.W. Harstad, R.A. Mason, S.M. Cox // *Am. J. Perinatal.* – 1992. – Vol. 9. – P. 233-235.
75. Hepcidin is correlated to soluble hemojuvelin but not to increased GDF15 during pregnancy [Text] / A. Finkenstedt [et al.] // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2012. – Vol. 48. – P. 233–237.
76. Hepcidin levels are low during pregnancy and increase around delivery in women without iron deficiency - a prospective cohort study [Text] / K.K. Hedengran [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.*- 2016.-Vol.29, № 9.- P.1506-1508. doi: 10.3109/14767058.2015.1052396.
77. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia [Text] / D.B. Bregman [et al.] // *Am J Hematol.* – 2013. – Vol. 88. – P. 97-101.
78. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute phase protein [Text] / E. Nemeth [et al.] // *Blood.* – 2003. – Vol. 101. – P. 2461-2463.
79. Hepcidin: A Promising Therapeutic Target for Iron Disorders A Systematic Review [Text] / J. Liu [et al.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95, № 14. – P. e3150. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998755/pdf/medi-95-e3150.pdf>

80. High and low hemoglobin level during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age [Text] / K.S. Scanlon [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 2000. – Vol. 96. – P. 741–748.
81. Horiguchi, H. The effects of iron deficiency on estradiol-induced suppression of erythropoietin induction in rats: implications of pregnancy-related anemia [Text] / H. Horiguchi, E. Oguma, F. Kayama // *Blood.* – 2005. – Vol. 106, №1. – P. 67-74.
82. Huch, R. Maternal and fetal erythropoietin: physiological aspects and clinical significance [Text] / R. Huch, A. Huch // *Ann. Med.* – 1993. – Vol. 25. – P. 289-293.
83. Hytten, F. Blood volume changes in normal pregnancy [Text] / F. Hytten // *Clin Haematol.* – 1985. – Vol. 14. – P. 601.
84. Hytten, F. Increase in plasma volume during normal pregnancy [Text] / F. Hytten, D. Paintin // *J Obstet Gynaecol Br Commonwealth.* – 1963. – Vol. 70. – P. 402-407.
85. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism [Text] / L. Kautz [et al.] // *Nat Genet.* – 2014. – Vol. 46, № 7. – P. 678–684.
86. Inhibition of erythropoietin production in vitro by human interferon gamma [Text] / A.M. Vannucchi [et al.] // *Br J Haematol.* – 1994. – Vol. 87, № 1. – P.18-23.
87. Interferon Downregulates Stem Cell Factor and Erythropoietin Receptors But Not Insulin-Like Growth Factor-I Receptors in Human Erythroid Colony-Forming Cells [Text] / S. Taniguchi [et al.] // *Blood.* – 1997. – Vol. 90, № 6. – P. 2244-2252.
88. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women [Text] / M.N. Khaskheli [et al.] // *Pak J Med Sci.* – 2016. – Vol. 32, № 3. – P.630-634. doi: 10.12669/pjms.323.9557.
89. Iron deficiency is prevalent in a sample of pregnant women at delivery in Germany [Text] / R.L. Bergmann [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2002. – Vol. 102, №2. – P.155 – 160.
90. Iron metabolism in man [Text] / T.H. Bothwell [et al.]. – Oxford, United Kingdom: Blackwell Scientific Publications, 1979.

91. Iron status in Ecuadorian pregnant women living at 2800 m altitude: relationship with infant iron status [Text] / R. Yopez [et al.] // *Int J Vitam Nutr Res.* – 1987. – Vol. 57, №3. – P. 327-332.
92. Iron status in Nigerian mothers and their newborns [Text] / H. Daouda [et al.] // *Int J Vitam Nutr Res.* – 1991. – Vol. 61, №1. – P. 46 – 50.
93. Irwin, J.J. Anemia in Children [Text] / J.J. Irwin, J.T. Kirchner // *Am Fam Physician.* – 2001. – Vol. 64. – P. 1379-1386.
94. Is there a link between proinflammatory cytokines, hepcidin and anemia in pregnancy? [Text] / V.G. Demikhov [et al.] // *Annals of Hematology.* – 2006. – Vol. 85, №9. – P. 648.
95. Jarvik, J.G. The research framework [Text] / J.G. Jarvik // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2001. – Vol. 176, № 4. – P. 873-878.
96. Karimi, M. Assessment of the prevalence of iron deficiency anemia, by serum ferritin in pregnant women of Southern Iran [Text] / M. Karimi, R. Kadivar, H.Yarmohammadi // *Med Sci Monit.* – 2002. – Vol. 8, № 7. – P. CR 488-492.
97. Katodritou, E. Recent advances in the pathogenesis and management of anaemia of chronic disease [Text] / E. Katodritou, J. Christakis // *Haema.* – 2006. – Vol. 9, № 1. – P. 45-55.
98. King, A. Onset, nature and function of human uterine granular lymphocytes [Text] / A. King, Y.W. Loke // *Immunol Today.* – 1991. – Vol.12. – P. 432-435.
99. Krafft, A. Selective Use of Recombinant Human Erythropoietin in Pregnant Patients with Severe Anemia or Nonresponsive to Iron Sucrose Alone [Text] / A. Krafft, G. Bencaiova, Ch. Breyman // *Fetal Diagn Ther.* – 2009. – Vol. 25. – P. 239–245.
100. Krantz S.B. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease / S.B. Krantz // *Am J Med Sci.* – 1994. – Vol. 307. – P. 353.
101. Krantz, S.B. Erythropoietin and the anaemia of chronic disease [Text] / S.B. Krantz // *Nephrol Dial Transplant.* – 1995. – Vol. 10 (Suppl 2). – P. 10.

102. Laboratory assessment of iron status in pregnancy [Text] / T. Walsh [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2011. – Vol. 49. – P. 1225–1230.
103. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression [Text] / E.J. Corwin [et al.] // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133, № 12. – P. 4139-4142.
104. Lynch, S.R. The Potential Impact of Iron Supplementation during Adolescence on Iron Status in Pregnancy [Text] / S.R. Lynch // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130. – P. 448S-451S.
105. Mamus, S.W. Suppression of normal human erythropoiesis by gamma interferon in vitro. Role of monocytes and T lymphocytes [Text] / S.W. Mamus, S. Beck-Schroeder, E.D. Zanjani // *J Clin Invest.* – 1985. – Vol. 75, № 5. – P. 1496-1503.
106. Massot, C. A survey of iron deficiency anaemia during pregnancy in Belgium: analysis of routine hospital laboratory data in Mons [Text] / C. Massot, J. Vanderpas // *Acta Clin Belg.* – 2003. – Vol. 58, № 3. – P. 169-177.
107. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study [Text] / Q. Zhang [et al.] // *International Journal of Epidemiology.* – 2009. – Vol. 38. – P. 1380–1389.
108. Maternal haemoglobin and premature child delivery [Text] / M. Arafa [et al.] // *East Mediterr Health J.* – 1998. – № 4. – P. 480–486.
109. Maternal serum hepcidin is low at term and independent of cord blood iron status [Text] / M. Rehu [et al.] // *Eur J Haematol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 345–352.
110. Means, R.T. Jr. Progress in Understanding the Pathogenesis of the Anemia of Chronic Disease [Text] / R.T. Means Jr., S.E. Krantz // *Blood.* – 1992. – Vol. 80, № 7. – P. 1639-1647.
111. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin-1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro [Text] / C.P.J. Maury [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 1988. – Vol. 47. – P. 972-978.

112. Milman, N. Routine practice in managing iron deficiency and anaemia during pregnancy and postpartum [Text] / N. Milman, D. Mitchell, D. Mansour // XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics (October 7-12, 2012, Rome, Italy). – Rome, Italy, 2012. – Poster Presentation.
113. Monokines inhibiting erythropoietin production in human hepatoma cultures and in isolated perfused rat kidneys [Text] / W. Jelkmann [et al.] // *Life Sci.* – 1992. – Vol. 50. – P. 301-308.
114. Mukundan, H. 17-Estradiol decreases hypoxic induction of erythropoietin gene expression [Text] / H. Mukundan, T. Resta, A. Kanagy // *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* – 2002. – Vol. 283. – P. R496-R504.
115. Nakas, C.T. Accuracy and cut-off point selection in three-class classification problems using a generalization of the Youden index [Text] / C.T. Nakas, T.A. Alonzo, C.T. Yiannoutsos // *Stat. Med.* – 2010. – Vol. 29, № 28. – P. 2946-2955.
116. Pirani, B.B.K. Plasma volume in normal first pregnancy [Text] / B.B.K. Pirani // *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* – 1973. – Vol. 80. – P. 884.
117. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin [Text] / Y. Beguin [et al.] // *Blood.* – 1993. – Vol. 81. – P.1067-1076.
118. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia: a pilot study [Text] / C. Breymann [et al.] // *J Perinat Med.* – 1995. – Vol. 23. – P. 89-98.
119. Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China [Text] / L.M. Zhou [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1998. – Vol. 148. – P. 998–1006.
120. Sasaki, R. Pleiotropic functions of erythropoietin [Text] / R. Sasaki // *Intern Med.* – 2003. – Vol. 42, № 2. – P. 142-149.
121. Schneider, H. Lack of permeability of the human placenta for erythropoietin [Text] / H. Schneider, A. Malek // *J Perinat Med.* – 1995. – Vol. 23, № 1-2. – P. 71-76.

122. Scholl, T.O. Anemia, Iron and Pregnancy Outcome [Text] / T.O. Scholl, T. Reilly // *J Nutr.* – 2000. – Vol. 130. – P. 443S-447S.
123. Scholl, T.O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant [Text] / T.O. Scholl // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 81, №5. – P.1218S – 1222S.
124. Scholl, T.O. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation and the neonate's iron endowment [Text] / T.O. Scholl // *Nutr Rev.* – 2011. – Vol. 69 (Suppl. 1) . – P. S23-S29.
125. Serum concentrations of erythropoietin in healthy and anaemic pregnant women [Text] / S. Riikonen [et al.] // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 54. – P. 653-657.
126. Serum ferritin as a measure of iron during pregnancy [Text] / I. Puolakka [et al.] // *Acta Obstet Gynec Scand.* – 1980. – Vol. 95 (Suppl.). – P. 43-51.
127. Serum immunoreactive erythropoietin during pregnancy and in the early postpartum [Text] / Y. Beguin [et al.] // *Br. J. Haematol.* – 1990. – Vol. 76. – P. 545-549.
128. Serum maternal hepcidin levels 3 days after delivery are higher compared to those measured at parturition [Text] / B. Gyarmati [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1620–1624.
129. Serum prohepcidin concentration: no association with iron absorption in healthy men; and no relationship with iron status in men carrying HFE mutations, hereditary haemochromatosis patients undergoing phlebotomy treatment, or pregnant women [Text] / M.A. Roe [et al.] // *Br J Nutr.* – 2007. – Vol. 97, № 3. – P. 544–549.
130. Serum transferrin receptor: a specific marker of iron deficiency in pregnancy [Text] / A. Akesson [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 1998. – Vol. 68. – P.1241–1246.
131. Sifakis, S. Anemia in pregnancy [Text] / S. Sifakis, G. Pharmakides // *Anne N Y Acad Sci.* – 2000. – Vol. 900. – P. 125-136.

132. Skikne, B.S. Serum transferrin receptor: a quantitative measure of tissue iron deficiency [Text] / B.S. Skikne, C.H. Flowers, J.D. Cook // *Blood*. – 1990. – Vol. 75. – P. 1870–1876.
133. Starkey, P.M. Cell populations in human early pregnancy decidua: characterization and isolation of large granular lymphocytes by flow cytometry [Text] / P.M. Starkey, I.L. Sargent, C.W.G. Redman // *Immunology*. – 1988. – Vol. 65. – P. 129-134.
134. Suppression of hepcidin during anemia requires erythropoietic activity [Text] / M. Pak [et al.] // *Blood*. – 2006. – Vol. 108. – P. 3730-3735.
135. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: A prospective longitudinal study [Text] / S. Van Santen [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2013. – Vol. 51. – P.1395–1401.
136. Thomas, Ch. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnostics [Text] / Ch. Thomas, L. Thomas // *Lab. Hematol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 14–23.
137. Thomas, S. Biochemical Markers and Hematologic Indices in the Diagnosis of Functional Iron Deficiency [Text] / S. Thomas, L. Thomas // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48, № 7. – P. 1066-1076.
138. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS [Text] / E. Kemna [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol.106. – P.1864–1866.
139. Trivedi, S.S. Anemia in pregnancy [Text] / S.S. Trivedi, M. Puri. – New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2008. – 206 p.
140. Waters, H.M. A systematic approach to the assessment of erythropoiesis [Text] / H.M. Waters, L.N. Seal // *Clin. Lab. Haem.* – 2001. – Vol. 23. – P. 271-283.
141. Weinstein, S. Clinical evaluation of diagnostic tests [Text] / S. Weinstein, N.A. Obuchowski, M.L. Lieber // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2005. – Vol. 184, № 1. – P. 14-19.

142. Widness, J.A. T. Erythropoietin transplacental passage-review of animal studies [Text] / J.A. Widness, R.L. Schmidt, S. Sawyer // J Perinat Med.- 1995.-Vol.23, № 1-2.- P. 61-70.
143. World Health Organization. Report of the third evaluation of implementation of the health for all strategies – South – East Asia Region [Text] . – New Delhi: WHO Regional Office for South – East Asia, 1997.
144. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia: report 1993–2005: WHO global database on anaemia [Text]. – Geneva: World Health Organization, 2008. – URL: [http:// whqlibdoc. who.int/ publications/2008/9789241596657_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf)
145. Worwood, M. The laboratory assessment of iron status – an update [Text] / M. Worwood // Clinica Chimica Acta. – 1997. – Vol. 259. – P. 3-23.
146. Youden, W.J. Index for rating diagnostic tests [Text] / W.J. Youden // Cancer. – 1950. – Vol. 3, № 1. – P. 32-35.