

На правах рукописи

ЛЫСЕНКО
Лариса Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
ПРИ АНЕМИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

ВОЛГОГРАД, 2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В структуре экстрагенитальной заболеваемости у беременных одно из ведущих мест принадлежит анемии. По данным отечественных авторов, анемия встречается у 49-88% беременных (Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В., 2018; Стрельникова Е.В. и соавт., 2018; Грибкова И.В. и соавт., 2018).

В отечественной и зарубежной литературе можно найти множество публикаций о негативном влиянии анемии на течение беременности, родов, послеродового периода, состояние плода и новорожденного, развитие ребенка первого года жизни (Серов В.Н., 2010; Радзинский В.Е. и соавт., 2016; Roy N.B.A., Pavord S., 2018).

Степень разработанности темы. В настоящее время мнения акушеров по значению анемии при ведении беременности и родов расходятся. Ряд авторов считает, что легкая и умеренная степени анемии не оказывают отрицательного воздействия на развитие беременности и течение родов (Grzeskowiak L.E. et al., 2017; Iglesias L. et al., 2018). Более того, результаты мета-анализов показали, что умеренное снижение концентрации гемоглобина (Hb) не только не ухудшает течения и исходов беременности, но, напротив, ассоциировано с лучшими показателями состояния новорожденных в сравнении с нормальным уровнем Hb (> 109 г/л) (Pena-Rosas J.P. et al., 2012; Haider B.A. et al., 2013; Iglesias L. et al., 2018). Несмотря на это, практически все клинические руководства рекомендуют лечение любой степени анемии беременных, основой которого является ферротерапия (ФТ). Экспертами ВОЗ рекомендуется приём препаратов железа беременным с уровнем Hb ≤ 110 г/л, при этом с самых ранних сроков беременности (WHO., 2015).

Ряд исследователей говорят о биологической значимости участия железа в тканевом дыхании. «Гипоксическая теория» органных нарушений как причины неблагоприятных исходов беременности и родов при анемии, казалось бы, правомочна, в связи с чем было бы обоснованным о тяжести анемии судить по уровню кислородного обеспечения организма. Однако отождествлять сниженную концентрацию Hb с тканевой гипоксией некорректно (Долгих В.Т. и соавт., 2007; Reveiz L. et al., 2011). Системное потребление кислорода обеспечивается совокупностью факторов, составляющих транспорт кислорода и его экстракцию тканями (Долгих В.Т. и соавт., 2007; Reveiz L. et al., 2011). Следует отметить, что нет ни одного подтверждения эффективности ФТ в профилактике неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов с позиций доказательной медицины (Cantor A.G., 2015; Breymann C., 2017; Daniilidis A. et al., 2017). Сведений о возможных нежелательных эффектах ФТ во время беременности недостаточно (Reveiz L. et al., 2011). Вместе с тем, в литературе немало сведений о токсической роли избытка железа в организме (Friedrich J. R., Friedrich B.K., 2017; Haider B.A., Bhutta Z. A., 2017; Muñoz M., 2017).

Большинство исследователей отмечают увеличение частоты и выраженности послеродовых маточных кровотечений у женщин с анемией

(Кенжаева Г.Ю., 2016; Gaillard R. et al., 2014; Brannon P. M., Taylor C. L., 2017), генез которых не совсем ясен.

Общепринято мнение, что анемия посредством тканевой гипоксии приводит к фето-плацентарной недостаточности (Щербатюк Т.Г., 2016; Di Renzo G.C. et al., 2015). При этом ряд авторов отмечает, что дисфункция плаценты сопровождается снижением гемокоагуляционной активности ее тканей, прогрессивно ухудшая местные условия гемостаза в матке (Воронина И.Д., Щербатюк Т.Г., 2016; New S., Wirth M., 2015; Luis J. et al., 2016). Данный фактор может служить обоснованием высокой частоты маточных кровотечений у рожениц с анемией. Значимость других факторов, влияющих на частоту осложненных исходов беременности и родов, неизвестна, поскольку в выполненных ранее научных исследованиях комплексного изучения основных звеньев маточного гемостаза при анемии не проводили. Это затрудняет выработку рациональных принципов эффективной профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений.

Остается актуальной разработка методов, направленных на снижение геморрагических и гнойно-воспалительных осложнений, связь которых с анемией бесспорно доказана. Важная роль в этом отводится использованию немедикаментозных – механических и физических методов профилактики и лечения послеродовых осложнений, а возможно, и их комбинации. В связи с этим, представляется актуальным поиск новых технологий, позволяющих использовать преимущества уже имеющихся, нивелировать их недостатки и достичь возможности широкого применения в профилактике и лечении осложнений не только при кесаревом сечении, но и при патологических родах у беременных с анемией.

Цель исследования: Улучшить исходы беременности и родов у пациенток с анемией на основе оптимизации диагностики, прогнозирования, разработки и внедрения новых методов профилактики и лечения осложнений.

Задачи исследования:

1. Определить связь анемии с частотой и структурой осложнений беременности и родов.
2. Оценить влияние ферротерапии на изменение частоты осложнений у беременных с анемией различной степени тяжести.
3. Изучить характер изменений микроциркуляции и тканевого дыхания при различной степени тяжести анемии, определить связь этих изменений с осложненными исходами беременности и родов.
4. Исследовать особенности маточного гемостаза при различной степени тяжести анемии, определить связь между состоянием маточного гемостаза и перфузионно-метаболическими изменениями у родильниц с анемией.
5. На основе выявленных патогенетических механизмов перфузионно-метаболических нарушений разработать механический и физический метод профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений.

б. Разработать и оценить эффективность комплексного метода профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений у пациенток с анемией.

Научная новизна исследования:

Работа обосновывает новые подходы к комплексной оценке анамнестических, клинических, лабораторно-функциональных и инструментальных данных в диагностике и прогнозировании осложненных исходов беременности и родов у пациенток с анемией.

Впервые целесообразность ферротерапии при анемии у беременных рассматривается в едином комплексе с определением возможного риска осложненных исходов на фоне ее применения.

Впервые изучена связь перфузионно-метаболических нарушений и уровня гемоглобина у беременных.

Впервые исследованы особенности миогенного, органно-тканевого и внутрисосудистого факторов маточного гемостаза у женщин с различной степенью анемии. Установлена связь между нарушениями кислородного обмена и изменениями миогенного и тканевого факторов маточного гемостаза.

Впервые изучены взаимосвязи между гемокоагуляционной активностью плаценты, изменениями в маточно-плацентарном кровообращении и данными ультразвуковой плацентографии у беременных с анемией.

Теоретическая и практическая значимость работы. Применение метода оценки оксигенации тканей позволило уточнить значения гемоглобина, при которых развивается тканевая гипоксия во время беременности.

Комплексный подход к рассмотрению необходимости ферротерапии с учетом факторов риска развития неблагоприятных исходов на фоне ее проведения, позволяет оптимизировать тактику ведения беременности при различной степени тяжести анемии.

На основе комплексной диагностики нарушений маточного гемостаза обосновано прогнозирование послеродового маточного кровотечения у пациенток с анемией.

Результаты работы позволили разработать и внедрить патогенетически обоснованный комплексный метод профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений.

Предложенный нами комплекс диагностических и лечебных мероприятий позволил снизить объем кровопотери у рожениц с тяжелой анемией на 34,15%, снизить выраженность послеродовой анемии на 15,14%, сократить трансфузию компонентов крови в 11,45 раза.

Внедрение результатов работы. Разработанная система диагностики тяжести анемии, профилактики и лечения нарушений маточного гемостаза у женщин с анемией внедрена в акушерско-гинекологическом объединении ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №1 им. Ю.Я. Гордеева».

Результаты исследований используются в процессе обучения студентов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Методология и методы исследования. Теоретическую базу исследования образуют труды отечественных и зарубежных ученых по проблематике диссертации. Большое теоретическое значение имели научные исследования влияния анемии на развитие акушерских и перинатальных осложнений. Методологической основой исследования послужил системный подход. В работе применялись общенаучные методы познания (наблюдение, анализ, дедукция, обобщение, синтез, описание) в сочетании с методами доказательной медицины. Выводы диссертации основываются на итогах статистической обработки полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Только анемия тяжелой степени достоверно увеличивает риск развития осложнений беременности и родов. Анемия легкой степени тяжести не является фактором риска осложненных исходов.
2. Проведение беременным неоднократных курсов ферротерапии при анемии легкой степени, ассоциированной с патологией фетоплацентарного комплекса и хроническими очагами инфекции, является фактором риска осложненных исходов беременности и родов.
3. Нарушение тканевых перфузионно-метаболических отношений приводит к снижению активности миогенного и органно-тканевого факторов маточного гемостаза при анемии.
4. Применение разработанного комбинированного (баллонная тампонада матки в сочетании с фотокоагуляцией) метода профилактики и лечения маточных послеродовых осложнений у беременных с анемией позволяет уменьшить частоту и тяжесть осложненных исходов.

Степень достоверности и апробация работы. Надежность результатов клинического исследования обоснована репрезентативностью и достаточностью для статистической обработки выборки пациенток, включенных в исследование. Использованные в ходе исследования методики сбора и обработки первичной информации адекватны и корректны. Статистическая обработка данных выполнена с помощью современных параметрических и непараметрических методов анализа. Полученные результаты не противоречат существующим положениям, сопоставлены с данными других исследователей. Разработанные методы и модели апробированы.

Основные положения и результаты диссертации были доложены на VIII и IX Российских форумах «Мать и дитя» (Москва, 2007, 2008); II Региональном форуме «Мать и дитя» (Сочи, 2008); III Региональном форуме «Мать и дитя» (Саратов, 2009); областных научных обществах акушеров-гинекологов (Саратов, 2008, 2009, 2011, 2012, 2013); Региональной научно-практической конференции «Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения» (Ростов, 2013); XI Всемирном конгрессе по

перинатальной медицине (Москва, 2013); VII региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2014); XXI Региональной образовательной школе Российского общества акушеров-гинекологов (Саратов, 2019).

Представленный на IV Саратовском салоне изобретений, инноваций и инвестиций (Саратов, 2009) проект «Способ остановки послеродовых маточных кровотечений» отмечен серебряной медалью и дипломом II степени.

Работа доложена и обсуждена на совместном заседании кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных работ, в том числе в 3 журналах, включенных ВАК в число изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований, 3 учебно-методических пособий с грифом УМО, получены 2 патента на способ и 7 патентов на полезную модель.

Личный вклад автора. Диссертационная работа представляет самостоятельный труд автора. Автором самостоятельно выбрана тема диссертации, составлен дизайн исследования, разработана база данных, проведен набор клинического материала, выполнен анализ результатов обследования и лечения 3605 пациенток ретроспективной группы и 142 пациенток проспективного анализа. Автор самостоятельно провел клиническое наблюдение, обследование всех испытуемых проспективной группы. Анализ и статистическая обработка данных проведены автором самостоятельно в соответствии с правилами и обеспечивают достоверность результатов и сформулированных выводов. Формулирование и публикация результатов выполнены автором лично.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 170 страницах машинописного текста и состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методик исследования больных, глав с изложением и обсуждением результатов, полученных при клиническом исследовании, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 268 источников, из которых 109 отечественных и 159 иностранных. Работа содержит 35 таблиц и 29 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы. Проведены продольное ретроспективное обследование 3605 женщин и динамическое проспективное обследование 142 пациенток.

На I этапе работы, с целью определения значимости анемии как фактора риска осложненного течения беременности, исходов родов и оценки эффективности ФТ у беременных с анемией, проведено ретроспективное исследование методом сплошной выборки архивных материалов историй родов, статистических журналов и отчетов родильного отделения ГУЗ

«Саратовская городская клиническая больница №1 им. Ю.Я. Гордеева» за период с 2008 по 2011 гг.

Ретроспективная группа пациенток в зависимости от минимального снижения уровня Hb во время беременности была разделена на две подгруппы: 1-ю – составили 606 беременных, у которых уровень Hb за весь период гестации не снижался менее 110 г/л – Контрольная группа. 2-я состояла из 2999 беременных, которым в течение беременности был поставлен диагноз «анемия» – основная группа. Пациентки основной группы в зависимости от тяжести анемии, согласно критериям ВОЗ (2011), были разделены на три подгруппы: 1-я – пациентки с легкой степенью анемии (n = 2450); 2-я – пациентки с анемией средней степени тяжести (n = 497); 3-я – пациентки с анемией тяжелой степени (n = 52).

Группы беременных были сопоставимы по возрасту, сроку гестации, сопутствующей патологии, степени тяжести и длительности анемии, проводимому лечению. В качестве ФТ использовались энтеральные и парентеральные формы препарата Fe⁺³ – Феррум-лек (Lek d.d., Словения) в дозировке 100-300 мг/сут.

На II этапе исследования (с 2011 по 2012 год) изучали зависимость характера изменений тканевого дыхания от уровня Hb, а также особенности маточного гемостаза при различной степени тяжести анемии, которые позволили определить основные патогенетические механизмы осложненных исходов беременности и родов при анемии и разработать немедикаментозный метод профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений. Данный этап был реализован в группе проспективного исследования – «А», включавшую 117 пациенток. Все пациентки этой группы были разделены на основную – пациентки с анемией (n = 92) и группу контроля – без анемии (n = 25). Основная группа проспективного анализа тоже была разделена на три подгруппы: 1-я подгруппа – пациентки с легкой степенью анемии (n = 40); 2-я – с анемией средней степени тяжести (n = 40); 3-я – с анемией тяжелой степени (n = 12).

III этап работы (с 2012 по май 2013 года) – оценка эффективности разработанного немедикаментозного метода профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений, для чего была набрана группа проспективного исследования – «В», включающая 25 пациенток с выраженной анемией и высоким риском развития послеродовых маточных осложнений. Для проведения комбинированного метода лечения маточного послеродового кровотечения нами было разработано устройство для осуществления гидробаллонного гемостаза с возможностью фотокоагуляции плацентарной площадки под визуальным контролем. Фотокоагуляция осуществлялась с помощью светового цифрового коагулятора LC 250 D (ЕКА, Германия) эндоскопическим зондом в режиме температуры светового импульса 100⁰С с продолжительностью воздействия 2,0-3,5 с. Глубина коагуляции – 2-3 мм.

Оценку эффективности разработанного метода осуществляли путем сравнения результатов лечения проспективной группы «В» с исходами при ведении беременности и родов пациенток с выраженной анемией группы проспективного исследования «А».

Критериями включения в проспективное исследование были: диагноз – беременность; диагноз – анемия; самопроизвольные роды, информированное согласие пациентки.

Критериями исключения: отказ пациенток от участия в исследовании; наличие анемии до беременности; заболевания системы крови; наличие хронической соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации; патологическая послеродовая кровопотеря травматического генеза, роды завершившиеся операцией;

Протокол исследования включал в себя анамнестический и клинический анализы; общий и акушерско-гинекологический осмотры; стандартный спектр лабораторно-функциональных исследований.

Дополнительные методы обследования:

- ✓ Допплерографическое исследование маточного кровотока и ультразвуковое исследование структуры плаценты проводили при помощи прибора «НИТАСНИ – 5500» (Япония) с применением датчиков 3,5-5,0 МГц. Ультразвуковое измерение в морфологии плаценты выполняли с помощью измерения диаметра и толщины плаценты с последующим определением плацентарного индекса. Определяли эхоструктуру плаценты по Р.А. Grannum и соавт. (1979) и рассчитывали индекс зрелости плаценты по А.Н. Грибань и соавт. (1989). Анализировали показатели маточно-плацентарного кровотока с расчетом индекса резистентности (ИР) в маточных артериях и артерии пуповины.
- ✓ Исследование сократительной активности матки осуществляли с использованием аппаратов «Sonicfid TEAM» (UK) и «Fetaigard – 2000» (фирма «Analogic», США). Гистерограммы оценивали методом А.З. Хасина (1971) с определением интегрального показателя Е (эффективность сократительной деятельности матки).
- ✓ Исследование микроциркуляции и тканевого газообмена методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии осуществляли при помощи аппарата «ЛАКК-М» (Россия). Методом ЛДФ определяли показатель микроциркуляции (ПМ) в перфузионных единицах (пф.ед.). Транспорт кислорода в микроциркуляторном русле и его потребление тканью оценивали с помощью комплексной характеристики – эффективности кислородного обмена (ЭКО). Также изучали флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК), для чего оценивали интенсивность излучения флуоресценции различных ферментов окислительного метаболизма.
- ✓ Уровень железодефицита определяли колориметрическим методом оценки концентрации сывороточного железа с бетафенантролином и использованием реактивов фирмы «La Chema».

Исследование системы гемостаза и активности тканевых факторов гемокоагуляции экстрактов плаценты проводили на базе Городского центра клинической гемостазиологии. Оценку показателей коагулограммы (индуцированная агрегация тромбоцитов, концентрация фибриногена, растворимых комплексов мономеров фибрина (РФМК), D-димеры, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); протромбиновое время (ПВ); время рекальцификации плазмы; протромбиновый индекс (ПТИ); активность фибринолиза; толерантность плазмы к гепарину (ТПГ)) проводили общепринятыми методами (Баркаган З.С., Момот А.П., 2001). Оценка тканевых факторов гемостаза определялась по влиянию различных разведений экстрактов плаценты (ЭП) на время рекальцификации и ТПГ по методу В.П. Скипетрова (1969).

При статистической обработке использовали пакет программ STATISTICA (StatSoft Inc., США, версия 6.0). Результаты описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, представлены в виде $(M \pm \sigma)$, где M – выборочная средняя величина, σ – выборочное стандартное отклонение; при отличии выборочного распределения от нормального – в виде медианы и 95% интерквартильного интервала (95% CI [Q1; Q3]), где Me – медиана; Q1-1 (25%) квартиль; Q3-3 (95%) квартиль). Вероятности равенства дисперсий оценивали с помощью F-теста. Качественные признаки описывали в процентах (%) и абсолютных значениях (n/N). Для выявления различий между группами по качественным признакам использовали критерий χ^2 . Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмана (r). Показатель «отношение шансов» (OR, odds ratio) рассчитан с помощью многофакторной логистической регрессии. При оценке эффективности разработанного метода профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений анализировались следующие статистические параметры исследуемых выборок: относительный риск (RR, relative risk) и его 95% CI, снижение относительного риска (RRR), число больных, которых необходимо лечить (NNT). Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе ретроспективного анализа влияния анемии на развитие осложнений беременности было выявлено, что риск осложнений увеличивался с возрастанием степени тяжести анемии, так, при анемии тяжелой степени OR угрозы преждевременных родов составило 5,36 [95% CI: 2,92-9,85]; внутриутробной гипоксии плода (ХВГП) – 1,44 [95% CI: 1,23-1,79]; фетоплацентарной недостаточности (ФПН) – 31,51 [95% CI: 16,06-61,81] и задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) – 11,22 [95% CI: 5,95-21,16]. Умеренное снижение гемоглобина, напротив снижало частоту осложненного течения беременности. Так, OR угрозы преждевременных родов при анемии легкой степени составлял 0,66 [95% CI: 0,5-0,88]; OR для

ХВГП соответствовало 0,38 [95% CI: 0,31-0,48]; OR для развития преэклампсии степени тяжести – 0,32 [95% CI: 0,19-0,54]; для преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – OR = 0,32 [95% CI: 0,16-0,65]; для ФПН – OR = 0,41 [95% CI: 0,28-0,59]; для ЗВУР – OR = 0,48 [95% CI: 0,33-0,71]; для острого тромбоза вен нижних конечностей – OR составило 0,27 [95% CI: 0,06-1,2]. Отсутствие тяжелой преэклампсии, эклампсии и ПОНРП в подгруппе беременных с тяжелой степенью анемии можно связать с тем фактом, что данная категория пациенток, относящаяся к группе высокого риска по развитию осложнений, находилась под наблюдением и стационарном лечении практически на всем протяжении беременности и планово родоразрешалась путем операции кесарева. Риск развития раннего токсикоза (OR - 0,65 [95% CI: 0,44-0,96]); гестационной гипертензии (OR - 0,93 [95% CI: 0,7-1,23]); несвоевременного излития околоплодных вод (OR - 1,29 [95% CI: 0,89-1,87]); и антенатальной гибели плода (OR - 0,61 [95% CI: 0,06-5,8]) в группах не различался.

При анализе частоты осложненных исходов родов увеличения рисков у пациенток с анемией легкой степени выявлено не было. OR аномалии родовой деятельности составило 0,65 [95% CI: 0,44-0,94]; экстренного кесарева сечения – 0,36 [95% CI: 0,28-0,47] и острой гипоксии плода – 0,32 [95% CI: 0,22-0,4]. При выраженном снижении Hb (< 80 г/л) риск осложнений значительно возрастал: OR аномалий родовой деятельности = 4,06 [95% CI: 1,06-15,49]. Самый высокий риск определялся для послеродового кровотечения (OR = 21,38 [95% CI: 4,96-92,24]) и инфекционно-воспалительным осложнениям (OR = 37,04 [95% CI: 4,96-92,24]) (рис. 1).

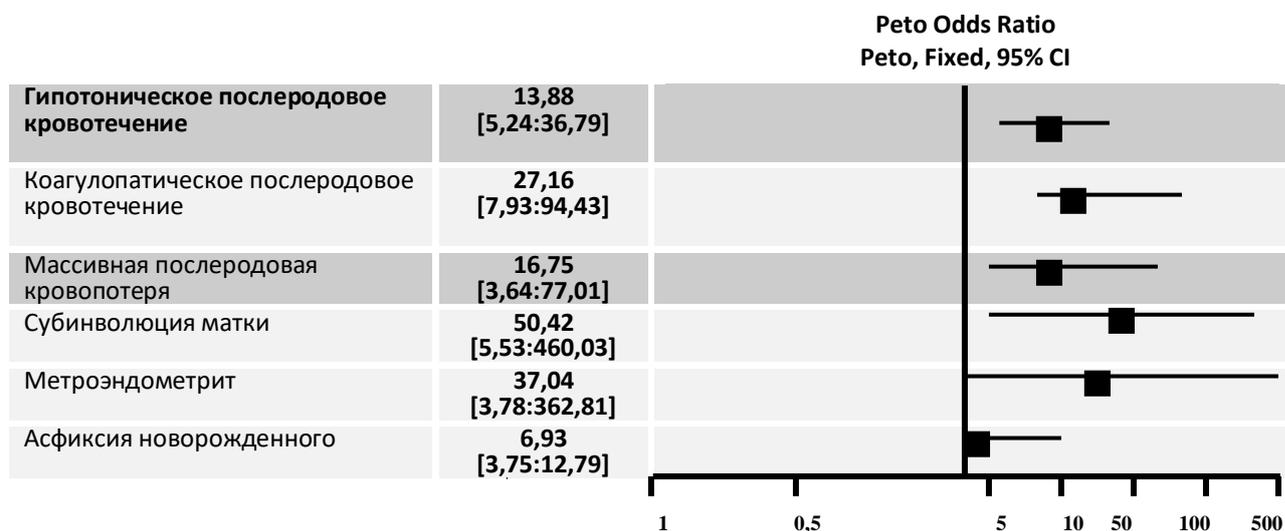


Рис. 1. Относительный риск развития послеродовых акушерских и перинатальных осложнений у беременных с анемией тяжелой степени

Таким образом, анемия легкой степени не является фактором риска акушерских и перинатальных осложнений. Только выраженное снижение уровня Hb (< 80 г/л) приводило к возрастанию частоты осложнений. Однако

вывод об отсутствии влияния невыраженной анемии на акушерские и перинатальные исходы является преждевременным, поскольку улучшение исходов могло быть связано с эффективным лечением анемии у беременных, поэтому следующим этапом исследования был анализ акушерских и перинатальных исходов с анемией в зависимости от проводимой ФТ.

Ввиду того, что в группе пациенток с тяжелой анемией лечение препаратами железа осуществляли в 100% случаев, в отличие от групп беременных с легкой и средней тяжестью анемии, где ФТ проводили не всегда, беременные с тяжелой анемией были исключены из анализа эффективности ФТ. Для решения поставленной задачи пациентки с анемией (легкой и средней степенями тяжести) были разделены на следующие подгруппы: 1-я подгруппа – беременные, получавшие ФТ; 2-я – беременные, не получавшие препаратов железа.

Исследования показали, что применение препаратов железа достоверно увеличило содержание Hb и уровень гематокрита в обеих группах беременных с анемией. При этом, в подгруппе пациенток с легкой степенью анемии, не получавших ФТ, показатели гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания Hb в отдельном эритроците, средней концентрации Hb в эритроците и уровня сывороточного железа не выходили за границу референтных значений. В то же время в подгруппе пациенток, получавших ФТ, уровень гематокрита был выше показателей адаптивной нормы.

Следующим этапом решения второй задачи исследования была оценка влияния ФТ на частоту развития акушерских и перинатальных осложнений. Четко прослеживается влияние ФТ на две группы осложнений: 1-я группа – осложнения, патогенетически связанные с патологией плаценты: ФПН, угроза преждевременных родов, ХВГП, ЗВУР, гестационная гипертензия и преэклампсия; 2-я группа – инфекционные осложнения (метроэндомиоцит и субинволюция матки). Выявление факторов риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов на фоне ФТ позволит предусмотреть общую стратегию профилактики осложнений у беременных с анемией. Для решения этой задачи в нашей работе был применен метод логистической регрессии. Анализ логистических уравнений отдельно по подгруппам для беременных, получавших препараты железа и не получавших ФТ, выявил различия в структуре перечисленных предикторов, последовательности их вхождения в уравнение и процент верного предсказания.

Ведущие предикторы неблагоприятных эффектов ФТ в реализации осложнений, связанных с патологией плаценты представлены в таблице 1, гнойно-септических осложнений в таблице 2.

Таблица 1

Оценка значимости факторов риска развития осложнений, связанных с патологией плаценты на фоне ферротерапии

Variable	Score Chi-Square	% точного предсказания	Pr > Chi-Square
Повторные курсы ферротерапии	22,37	57,4	0,0001
Преждевременное созревание плаценты	15,16	62,8	0,0001
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	13,66	67,2	0,009
Гиперкоагуляционный синдром	12,08	74,6	0,007
Сахарный диабет	7,65	81,3	0,015
Артериальная гипертензия	4,85	83,7	0,043
Начало терапии позднее 25 недели гестации	4,01	85,7	0,050

Таблица 2

Оценка значимости факторов риска развития гнойно-септических осложнений на фоне ферротерапии

Variable	Score Chi-Square	% точного предсказания	Pr > Chi-Square
Хронический пиелонефрит в анамнезе	43,55	57,1	0,0001
Частые ангины в анамнезе	18,62	59,6	0,0001
Бактериальный вагиноз во время беременности	16,98	62,3	0,0001
Повторные курсы ферротерапии	15,43	64,7	0,0001
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	14,99	65,7	0,004
ИМТ более 35 кг/м ²	8,76	73,2	0,016
ЛИИ более 1,0 усл.ед.	5,66	75,1	0,018
Сахарный диабет	4,93	78,4	0,035
Уровень фибриногена более 4,5 г/л	4,07	81,5	0,041
Маловодие	4,01	83,4	0,043
Крупный плод	4,00	84,3	0,049
Операция на органах брюшной полости в анамнезе	4,00	86,0	0,050

Таким образом, назначение ФТ на основании лишь уровня показателей, отражающих состояние желездефицита, либо, в худшем варианте, без их учета, может привести к увеличению частоты акушерских и перинатальных осложнений. Проведенное исследование выявило ряд критериев, при наличии которых, вместо ожидаемого положительного эффекта ФТ, возрастает риск неблагоприятных исходов.

Нами был проведен анализ зависимости уровня тканевого газообмена от уровня Нв. Поскольку во время родов значимо повышается потребность в кислороде, для оценки адекватности тканевой оксигенации в данный период,

исследование перечисленных показателей проводили как до начала родов, так и во время схватки в I периоде родов.

Проведенное исследование показало, что до начала родов уровень микроциркуляции при легкой степени анемии был достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля. Превышение показателя микроциркуляции (ПМ) объясняется значимым увеличением средней скорости движения эритроцитов при снижении их количества в объеме крови, т.е. сохраненными компенсаторными механизмами. При дальнейшем снижении концентрации $Hb < 94$ г/л ПМ достоверно не отличался от показателей контрольной группы, что обусловлено еще большим снижением количества эритроцитов, проходящих через исследуемый объем ткани, повлекшим снижение ПМ до значений группы контроля. Усугубление анемии привело к достоверному снижению ПМ ($p < 0,05$). В подгруппе беременных с уровнем $Hb < 75$ г/л ПМ отличался от аналогичного группы контроля в 1,85 раза. Снижение уровня $Hb < 95$ г/л привело к увеличению индекса удельного потребления кислорода в тканях (U), что повлияло на улучшение эффективности кислородного обмена (ЭКО). При этом аэробное окисление в клетке происходило до уровня Hb не менее 85 г/л. Только при снижении $Hb < 75$ г/л ЭКО становится ниже показателей контрольной группы в 1,83 раза. Таким образом, в данной ситуации иссякают компенсаторные резервы, что приводит к срыву адаптационных механизмов. Несмотря на высокую утилизацию клетками кислорода, окисление в клетках приобрело преимущественно анаэробный характер – флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК) стал меньше единицы и отличался от показателей контрольной группы в 1,34 раза.

Исследование показателей тканевой перфузии и газообмена во время родов показало, что при утяжелении степени анемии ПМ снижается при уровне $Hb < 85$ г/л, однако различия между этапами оказались статистически недостоверными. Индекс удельного потребления кислорода в тканях в родах, напротив, значимо возрастал; при этом различия между этапами стали достоверными только при снижении уровня $Hb < 85$ г/л ($p = 0,034$). Тенденция изменения ФПК была аналогична динамике ПМ. Достоверными различия стали при $Hb < 85$ г/л ($p = 0,027$). Несмотря на снижение в родах ФПК уровень эффективности кислородного обмена в подгруппах до уровня $Hb 75$ г/л снижался не достоверно. Однако, при $Hb < 75$ г/л во время родов происходит резкий срыв компенсации – ЭКО снизился в 1,87 раза, что и является угрожающим состоянием для развития необратимых гипоксических изменений.

Таким образом, степень корреляции уровня Hb и показателем ЭКО была ниже средней, при этом более выраженной на этапе родов. Низкая степень корреляции была так же обусловлена отрицательным влиянием на показатель кислородного обмена высоких значений уровня Hb , что связано с выраженной гемоконцентрацией.

Проведенный корреляционный анализ связи показателя, отражающего адекватность тканевого дыхания с осложненными исходами родов выявил

статистическую достоверную, отрицательную сильную связь ($r = -0,8660$, $p < 0,001$) между показателем ЭКО и количеством осложнений во время беременности и родов. Среди этих осложнений была патологическая кровопотеря в родах, корреляционная связь с которой была средней степени выраженности, $r = -0,5126$ ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что для эффективного кислородного обмена на уровне тканей и клетки оптимальным уровнем Hb является диапазон его значений от 109 до 85 г/л. Дальнейшее снижение Hb приводит к клеточной гипоксии и прогрессированию анаэробного окисления. Уровень Hb > 120 г/л также ухудшает эффективность кислородного обмена, что, прежде всего, связано с нарушениями тканевой перфузии, т.е. тканевая гипоксия носит ишемический характер. Проведение корреляционного анализа выявило зависимость осложненных исходов беременности и родов от эффективности кислородного обмена в тканях.

Следующим этапом работы было комплексное исследование мышечного, тканевого и гемокоагуляционного факторов маточного гемостаза у пациенток с анемией различной степени тяжести. В связи с тем, что мышечная стенка матки с её способностью к контракции и ретракции играет важную роль в механизме маточного гемостаза, нами была изучена сократительная активность матки у 25 беременных и рожениц с нормально протекающими беременностью и родами и у 92 пациенток, беременность которых осложнилась анемией; из них 40 женщин с анемией легкой степени, 40 пациенток с анемией средней степени тяжести и 12 женщин с анемией тяжелой степени.

Выявлено, что сократительная деятельность матки (СДМ) у женщин с физиологически развивающейся беременностью не отличалась от показателей пациенток с анемией легкой и средней степеней и была достоверно выше, чем у женщин с анемией тяжелой степени. Проведенный корреляционный анализ связи показателей эффективности СДМ и концентрации Hb показал наличие прямой положительной корреляционной связи средней силы ($r = 0,65$; $p < 0,001$).

Нами была отмечена четкая зависимость изменения эффективности СДМ в родах от сроков развития анемии – чем раньше возникает анемизация, тем хуже показатели СДМ. Так наихудшие показатели СДМ наблюдались у пациенток с тяжелой степенью анемии, которая развилась на ранних сроках гестации. Регистрация случаев тяжелой анемии была чаще в первой половине гестации, тогда как анемия легкой и средней степеней чаще встречалась во второй половине беременности.

Результаты исследования показали, что у женщин контрольной группы объем кровопотери не превышал значений физиологической и составлял $209,6 \pm 24,95$ мл; у рожениц с легкой степенью анемии – $220,85 \pm 26,92$ мл ($p = 0,147$; $t = 1,467$); с анемией средней степени – $238,29 \pm 47,86$ мл, что достоверно отличалось от показателей контрольной группы ($p = 0,004$; $t = 2,983$) и пациенток с анемией легкой степени ($p = 0,047$; $t = 2,017$). У

пациенток с анемией тяжелой степени среднее значение кровопотери составило $415,0 \pm 62,28$ мл ($p = 0,000$; $t = 20,323$) – по сравнению с группой контроля, $t = 18,613$ – по сравнению с I подгруппой, $t = 16,838$ – по сравнению со II подгруппой). Проведенный анализ связи между показателями сократительной активности матки и величиной кровопотери выявил наличие отрицательной корреляционной связи средней силы ($r = -0,543$; $p < 0,05$). Проведенный анализ зависимости СДМ от показателя эффективности кислородного обмена показал наличие достоверной положительной сильной корреляционной связи между этими показателями ($r = 0,8091$, $p < 0,001$). Таким образом, эффективность сократительной деятельности матки зависит не столько от концентрации Нб, сколько от адекватности перфузии и кислородного обеспечения тканей при анемии.

Оценка активности тканевых факторов маточного гемостаза были проведены по 2 тестам коагулограммы с 3-4 разведениями экстрактов плаценты (ЭП) (табл. 3).

Таблица 3

Гемокоагуляционная активность экстрактов плаценты рожениц с анемией различной степени тяжести

Тесты коагулограммы	Группы обследованных	Исходные значения	С экстрактом плаценты		
			1 : 10	1 : 10 ³	1 : 10 ⁵
Время рекальцификации плазмы, с	Контрольная группа (n=25)	103,4±1,3	14,0±0,7	42,4±2,7	62,5±4,8
	I подгруппа (n=40)	101,4±1,2	14,0±1,5 $p_k=1,000$	41,7±2,3 $p_k=0,763$	64,6±5,5 $p_k=0,543$
	II подгруппа (n=40)	96,4±5,3	17,0±3,9 $p_k=0,251$	47,8±3,6 $p_k=0,052$	72,4±6,8 $p_k=0,010^*$
	III подгруппа (n=12)	111,2±6,5	24,5±3,0 $p_k=0,000$ **	73,5±16,5 $p_k=0,000$ **	94,7±8,6 $p_k=0,000$ **
Толерантность плазмы к гепарину, с	Контрольная группа (n=25)	395,4±18,3	31,9±2,7	140,0±9,7	250,4±15,6
	I подгруппа (n=40)	403,2±20,4	32,6±1,8 $p_k=0,744$	142,2±7,8 $p_k=0,611$	251,4±14,3 $p_k=0,861$
	II подгруппа (n=40)	424,5±22,8	45,3±6,5 $p_k=0,000$ **	224,3±15,0 $p_k=0,000$ **	350,2±29,6 $p_k=0,000$ **
	III подгруппа (n=12)	446,2±26,5	58,6±8,8 $p_k=0,000$ **	372,2±20,3 $p_k=0,000$ **	413,3±13,3 $p_k=0,000$ **

Примечание: p_k - достоверность различий по сравнению с контрольной группой, * - при $p < 0,05$; ** - при $p < 0,001$

Было установлено, что ЭП рожениц с уровнем Нб 100-110 г/л в разведении 1:10 укорачивали время рекальцификации плазмы в 7,3 раза, в разведении 1:103 – в 2,4 раза. Отмечено, что и большие разведения ЭП рожениц группы контроля (1:105) достоверно укорачивали время рекальцификации плазмы – в 1,6 раза. ЭП этой группы пациенток в

разведении 1:10 значимо увеличивали ТПГ (в 12,4 раза). Исследования гемокоагуляционной активности ЭП рожениц с легкой степенью анемии достоверных различий с показателями контрольной группы не выявили. В то же время гемокоагуляционная активность ЭП рожениц с анемией средней и тяжелой степени была ниже, чем у рожениц контрольной группы. ЭП рожениц с анемией средней степени в разведении 1:10 сокращали время рекальцификации в 5,6 раза, в разведении 1:103 – в 2,0 раза, в разведении 1:105 – в 1,3 раза, однако достоверно различались с показателями контрольной группы лишь при разведении – 1:105 ($p < 0,05$). ТПГ при разведении ЭП 1:10 в этой подгруппе увеличивалась в 9,3 раза ($p < 0,001$).

При изучении активности тканевых факторов гемостаза у рожениц с тяжелой степенью анемии отмечено, что ЭП рожениц данной подгруппы в разведении 1:10 укорачивали время рекальцификации плазмы в 4,5 раза, в разведении 1:103 - в 1,5 раза, в разведении 1:105 – в 1,2 раза и достоверно отличалось от результатов контрольной группы ($p < 0,001$). ТПГ под влиянием разведения ЭП рожениц III подгруппы в разведении 1:10 увеличивалась значительно меньше (в 7,6 раза), а при разведении 1:103 и 1:105 стало несущественным (в 1,2 и 1,1 раза), хотя и достоверно различимым ($p < 0,001$).

Проведенные исследования показали достоверные различия в активности ЭП у рожениц без анемии и у рожениц с анемией средней и тяжелой степеней. Корреляционный анализ показал, что величина послеродовой кровопотери в большей степени связана с гемокоагуляционной активностью плаценты, чем с показателем эффективности СДМ ($r = 0,87$, $p < 0,001$ против $r = -0,54$, $p < 0,05$).

Наши исследования показали, что тромбогенная активность ЭП тесно коррелировала с выраженностью дегенеративных изменений в плаценте ($r = 0,67$). Площадь дегенеративных изменений зависела от сроков возникновения анемии и в меньшей степени от продолжительности ее течения. Ультрасонографическая картина в утяжелении анемии меняется в сторону увеличения эхопозитивных участков. При тяжелой степени анемии III б степень созревания плаценты регистрировали в 75% случаев. Проведение анализа зависимости активности тканевых факторов плаценты от показателей газообмена тканей выявило наличие прямой сильной положительной корреляционной связи ($r = 0,7219$, $p < 0,001$).

Таким образом, прослеживается связь между морфофункциональными изменениями плаценты, ее тромбопластиновой активностью и кислородным обеспечением тканей. Выраженная тканевая гипоксия приводит к развитию функциональной плацентарной недостаточности, что влияет на снижение активности тканевого фактора маточного гемостаза и влияет на увеличение объемов послеродовой кровопотери.

Исследование коагуляционного потенциала крови проводилось как до родоразрешения, так и в послеродовом периоде. Исследование дородовых параметров, характеризующих состояние внутрисосудистого гемостаза,

показало, что результаты анализа коагулограмм пациенток с легкой степенью анемии достоверно не отличались от показателей группы контроля. Коагулограммы пациенток с анемией средней степени тяжести достоверно отличались только по двум показателям – ПВ и ТПГ, что обусловлено незначительным снижением активности плазменных факторов гемокоагуляции внешнего пути свертывания. Показатели беременных с тяжелой анемией достоверно отличались от группы контроля по количеству и агрегационной способности тромбоцитов, ПВ, ПТИ и ТПГ.

В послеродовом периоде у пациенток контрольной группы и родильниц с невыраженной анемией достоверные различия были выявлены только по хронометрическим показателям коагулограммы, что можно связать с усилением гемодилуции, которая усилилась не столько из-за объема кровопотери, сколько из-за различий в интенсивности инфузионной поддержки. С утяжелением анемии и объема кровопотери все показатели, отражающие как активность тромбоцитов, так и прокоагулянтного звена гемостаза в послеродовом периоде были достоверно ниже по сравнению с группой контроля и данными дородового исследования. Роль внутрисосудистого компонента маточного гемостаза при анемии представляется несущественной. Гемокоагуляционные изменения при выраженной анемии носят характер дилуционной коагулопатии.

Полученные данные исследования позволили разработать новый патогенетически обоснованный, комбинированный метод профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений у пациенток с выраженной анемией.

Применение разработанного нами способа профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений у пациенток с выраженной анемии позволило достоверно уменьшить частоту послеродовых маточных кровотечений (OR = 0,13 [95% CI: 0,03-0,46]), снизить объем кровопотери ($t = 13,508$, $p < 0,001$), уменьшить выраженность постгеморрагической анемизации – количество эритроцитов ($t = 3,611$, $p = 0,0007$), концентрация гемоглобина ($t = 3,771$, $p = 0,0005$), сохранить эффективность кислородного обмена ($t = 2,726$, $p = 0,009$), снизить выраженность воспалительного ответа – ЛИИ ($t = 2,506$, $p = 0,015$), минимизировать число трансфузий компонентов крови – RR = 0,09 [95% CI: 0,01-0,65]; RRR – 0,909; NNT – 2,5.

Различия исследуемых показателей в группах беременных с использованием разработанного способа профилактики и лечения послеродовых осложнений и родильниц с выраженной анемией ($Hb < 80$ г/л) ретроспективной группы представлены в таблице 4.

Таблица 4

Критерии эффективности разработанного комбинированного способа профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений (M±σ)

Группы	Пациентки ретроспективной группы (n=24)	Пациентки, которым применялся разработанный способ (n=25)
Исследуемые показатели		
Частота патологической кровопотери, (n/%)	16 / 66,67	5 / 20,00**
Объем кровопотери, мл	402,24 ± 73,38	264,84 ± 31,73**
Количество эритроцитов, 10 ¹² /л	2,01 ± 0,03	2,74 ± 0,01**
Концентрация гемоглобина, г/л	67,73 ± 4,91	79,82 ± 5,38**
Эффективность кислородного обмена, отн.ед	8,06 ± 1,52	13,34 ± 2,26*
ЛИИ, усл.ед.	3,12 ± 0,14	1,67 ± 0,22*
Трансфузия эритроцитарной массы, (n/%)	8 / 33,33	1 / 4,00**
Трансфузия СЗП, (n/%)	3 / 12,50	0 / 0

Примечание: в таблице указаны результаты лабораторного и функционального исследований, выполненных на 3-и послеродовые сутки; n – количество пациенток в группах сравнения; n – абсолютное количество пациенток с осложнением, % - по отношению к числу пациенток в группе; * - при p<0,05, ** - при p<0,001

Таким образом, разработанный комбинированный способ лечения послеродовых маточных кровотечений позволил не только снизить частоту и выраженность послеродовых маточных кровотечений, но и частоту инфекционно-воспалительных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено, что наличие тяжелой анемии приводит к выраженному повышению рисков осложненных перинатальных исходов, при этом наибольшие риски относились к фетоплацентарной недостаточности (OR = 31,52 [95% CI: 4,96-92,24]), инфекционно-воспалительным осложнениям (OR = 37,04 [95% CI: 4,96-92,24]) и послеродовому кровотечению (OR = 21,38 [95% CI: 4,96-92,24]).
2. Проведение неоднократных курсов ферротерапии при анемии легкой степени без учета исходного состояния фетоплацентарной системы и инфекционно-воспалительного статуса пациентки увеличивает риски: фетоплацентарной недостаточности – OR = 4,34 [95% CI: 2,06-9,14]; внутриутробной гипоксии плода – OR = 1,41 [95% CI: 1,19-1,67]; угрозы преждевременных родов – OR = 1,57 [95% CI: 1,07-3,31]; гестационной гипертензии – OR = 3,37 [95% CI: 2,43-4,68]; преэклампсии – OR = 3,42 [95% CI: 1,31-8,88]; преждевременной отслойки нормально расположенной

плаценты – OR = 3,24 [95% CI: 0,94-11,14].

3. Эффективный компенсированный кислородный обмен на уровне тканей и клетки регистрируется при уровне гемоглобина от 109 до 85 г/л. Дальнейшее снижение гемоглобина приводит к срыву компенсации, что сопровождается клеточной гипоксией и прогрессированием анаэробного окисления. Проведение корреляционного анализа выявило сильную отрицательную корреляционную связь осложненных исходов беременности, родов и эффективности кислородного обмена в тканях ($r = -0,8660$; $p < 0,001$).

4. Между концентрацией гемоглобина, показателями эффективности сократительной деятельности матки и гемокоагуляционной активности плаценты существует положительная корреляционная связь ($r = 0,65$; $p < 0,001$) и ($r = 0,71$; $p < 0,001$). Эта связь не прослеживается с показателями свертывающей системы крови. Величина послеродовой кровопотери в большей степени связана с гемокоагуляционной активностью плаценты, чем с показателями эффективности сократительной деятельности матки ($r = 0,81$; $p < 0,001$ против $r = -0,54$; $p < 0,05$).

5. Разработанный комплекс диагностических и лечебных мероприятий позволил уменьшить объем кровопотери у рожениц с тяжелой анемией на 34,15% ($p < 0,001$), снизить выраженность послеродовой анемии на 15,14% ($p < 0,001$), сократить трансфузию компонентов крови – RR = 0,09 [95% CI: 0,01-0,65]; RRR – 0,909; NNT – 2,5.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Назначение ферротерапии у беременных с анемией обязательно при лабораторно подтвержденном дефиците сывороточного железа < 13 мкмоль/л, ферритина < 30 мкг/л и должно проводиться с учетом патологии фетоплацентарного комплекса и наличия хронических инфекционных очагов у беременных.

2. Терапии препаратами железа должна предшествовать коррекция фетоплацентарной недостаточности и купирование клинико-лабораторных признаков и санации инфекционного процесса в организме.

3. С целью диагностики гемической гипоксии следует использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии, в сочетании с лазерной спектроскопией и оптической тканевой оксиметрией. Критериями выраженной тканевой гипоксии является снижение показателей тканевой перфузии ниже 15,0 пф.ед. и эффективности кислородного обмена ниже 25,0 отн.ед., характеризующее выраженные перфузионно-метаболические нарушения в тканях.

4. Наличие анемии средней и тяжелой степени тяжести должно ориентировать врача на высокий риск геморрагических осложнений при родоразрешении и в послеродовом периоде, что требует адекватного лечения.

5. Для уточнения состояния основных факторов маточного гемостаза (миогенного, органно-тканевого и внутрисосудистого) должны применяться

гистерографическое, ультразвуковые и лабораторные методы исследования. Снижение эффективности сократительной деятельности матки, наличие эхопозитивных зон плаценты, составляющих более 20% ее площади и снижение коагуляционного потенциала крови, являются факторами риска развития патологической кровопотери.

6. Обязательным компонентом лечения маточного кровотечения после родоразрешения через естественные родовые пути является использование баллонного гемостаза в сочетании с фотокоагуляцией плацентарной площадки с помощью разработанного устройства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лысенко, Л.В. Новый комбинированный метод профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, А.П. Петренко // *Врач-аспирант.* – 2014. – № 2.1 (63). – С. 221-226.
2. Лысенко, Л.В. Анемия как фактор риска осложненного течения беременности и исходов родов / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, А.П. Петренко // *Врач-аспирант.* – 2014. – № 1.4 (62). – С. 551-556.
3. Лысенко, Л.В. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, А.П. Петренко // *Фундаментальные исследования.* – 2014. – № 4. – С. 163-166.
4. Лысенко, Л.В. Прогнозирование геморрагического синдрома по данным ультразвуковой картины плаценты / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, И.Е. Рогожина и др. // *Мать и дитя: Материалы IX Всероссийского форума.* – М., 2007. – С. 219-220.
5. Лысенко, Л.В. Акушерские кровотечения: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение / И.А. Салов, Н.Ф. Хворостухина, Л.В. Лысенко, Т.И. Турлупова: Учеб.- метод. пособие. Утв. УМО. – Саратов, 2011. – 127 с.
6. Лысенко, Л.В. Патологическое акушерство. Часть I / И.А. Салов, Т.Н. Глухова, Л.В. Лысенко, Ю.В. Михайлова и др. Учеб.- метод. пособие. Утв. УМО. – Саратов, 2012. – 89 с.
7. Лысенко, Л.В. Патологическое акушерство. Часть II / И.А. Салов, Т.Н. Глухова, Лысенко, Л.В. Ю.В. Михайлова и др. Учеб.- метод. пособие. Утв. УМО. – Саратов, 2012. – 84 с.
8. Лысенко, Л.В. Способ комбинированного лечения маточного кровотечения / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, Н.А. Чунихина и др. // *Мать и дитя: Материалы II Регионального научного форума.* – Сочи., 2008. – С. 77.
9. Лысенко, Л.В. Применение светового цифрового фотокоагулятора в лечение маточных кровотечений / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, М.Н. Ширяева и др. // *Мать и дитя: Материалы II Регионального научного форума.* – Сочи., 2008. – С. 77.

10. Лысенко, Л.В. Использование новых технологий в лечении акушерских кровотечений / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, Н.Ф. Хворостухина // *Мать и дитя: Материалы XI Всероссийского научного форума* – М., 2010. – С. 215-216.
11. Лысенко, Л.В. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных с анемией / Д.В. Маршалов, И.А. Салов, Л.В. Лысенко, А.П. Петренко и др. // *Приоритетные задачи охраны репродуктивного здоровья и пути их решения: Материалы региональной научно-практической конференции.* – Ростов, 2013. – С. 52-53.
12. Лысенко, Л.В. Эффективность кислородного обмена в зависимости от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией / Л.В. Лысенко, И.А. Салов, Д.В.Маршалов, А.П. Петренко // *Мать и дитя: Материалы VII Регионального научного форума.* – Геленджик, 2014. – С. 67.
13. Лысенко, Л.В. Эффективность световой коагуляции в лечение акушерских кровотечений у пациенток с выраженной анемией / Л.В. Лысенко, И.А. Салов, Д.В. Маршалов, А.П. Петренко // *Мать и дитя: Материалы VII Регионального научного форума.* – Геленджик, 2014. – С. 68.
14. Лысенко, Л.В. Новый комбинированный метод профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений / И.А. Салов, Л.В. Лысенко // *Мать и дитя: Материалы VIII Регионального научного форума.* – Сочи, 2015. – С. 54-55.
15. Лысенко, Л.В. Зависимость тканевого газообмена от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией / Л.В. Лысенко, И.А. Салов // *Мать и дитя: Материалы IX Регионального научного форума.* – Сочи, 2016. – С. 39-40.
16. Лысенко, Л.В. Влияние ферротерапии на исходы беременности и родов при анемии легкой степени / Л.В. Лысенко, И.А. Салов, Е.Ю. Жильнио, С.Г. Шахсуворян, С.Г. Кротова // *Мать и дитя: Материалы XI Регионального научного форума.* – Ярославль, 2018. – С. 35-36.
17. Лысенко, Л.В. Особенности маточного гемостаза у рожениц с анемией различной тяжести / И.А. Салов, Л.В. Лысенко, Е.Ю. Жильнио, С.Г. Шахсуворян, С.Г. Кротова // *Мать и дитя: Материалы XI Регионального научного форума.* – Ярославль, 2018. – С. 44-45.
18. Lysenko, L. Dependence on the level tissue oxygenation of hemoglobin among pregnant women with anemia / D. Marshalov, I. Salov, L. Lysenko, A. Petrenko // *J. Perinat. Med.* 41 (2013) • Copyright © by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/jpm-2013-2003 P.57.
19. Lysenko, L. New combined method of the treatment of postpartum uterine bleeding / I.Salov, D. Marshalov, L. Lysenko, A. Petrenko et al. // *J. Perinat. Med.* 41 (2013) • Copyright © by Walter de Gruyter • Berlin • Boston. DOI 10.1515/jpm-2013-2003 P.57.

ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ остановки маточного кровотечения и устройство для остановки маточного кровотечения / И.А. Салов, Л.В. Лысенко, Д.В. Маршалов, И.Е. Рогожина, М.Н. Ширяева // ИЗ № 2007136010 от 01.10.2007. опубл. 27.02.2009. Бюл. № 6. – 13 с.: ил.
2. Насадка для введения баллона внутрь полых органов / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, Н.Ф. Хворостухина, М.Н. Ширяева // ИЗ № 2008151885; заявл. 29.12.2008; опубл.: 27.03.2009. Бюл. № 9. – 2 с.: 1 ил.
3. Прибор для внутриматочной баллоной тампонады / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, Н.Ф. Хворостухина, М.Н. Ширяева // ИЗ № № 2008151889; заявл. 29.12.2008; опубл.: 27.03.2009. Бюл. № 9. – 2 с.: 1 ил.
4. Устройство для остановки маточного кровотечения / И.А. Салов, Л.В. Лысенко, Д.В. Маршалов, И.Е. Рогожина, М.Н. Ширяева // Патент на полезную модель № 68883 ИЗ № 2007136011 от 01.10.2007; опубл.: 10.12.2007. Бюл. № 34 – 2 с.: 1 ил.
5. Акушерско-гинекологический кровоостанавливающий комплекс / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, И.Е. Рогожина, М.Н. Ширяева // Патент на полезную модель № 2008151887; заявл. 29.12.2008; опубл.: 27.03.2009. Бюл. № 9. – 2 с.: 1 ил.
6. Устройство осуществления диагностики и лечения послеродовых внутриматочных осложнений начального периода / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, И.В. Горфинкель, Л.В. Лысенко // Патент на полезную модель № 2009125227; заявл. 02.07.2009; опубл.: 10.11.2009. Бюл. № 31. – 2 с.: 1 ил.
7. Акушерско-гинекологическое устройство / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, Л.В. Лысенко, Н.Ф. Хворостухина, М. Н. Ширяева // Патент на полезную модель № 2008151879; заявл. 29.12.2008; опубл. 20.01.2010. Бюл. № 2. – 10 с.: 3 ил.
8. Акушерско-гинекологический прибор для оказания помощи больным начального послеродового периода / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, И.В. Горфинкель, Л.В. Лысенко // Патент на полезную модель № 2009125213; заявл. 02.07.2009; опубл. 27.10.2010. Бюл. № 30. – 7 с.: 2 ил.
9. Обтюратор маточный / И.А. Салов, Д.В. Маршалов, И.В. Горфинкель, Л.В. Лысенко, Н.А. Чунихина // Патент на полезную модель № 2009501785; заявл. 02.07.2010; опубл.: 16.10.2010. Бюл. № 10. – 3 с.: 6 ил.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ	- активированное частично тромбопластиновое время
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития плода
ИМТ	- индекс массы тела
ЛДФ	- лазерная доплеровская флоуметрия
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
ПВ	- протромбиновое время
ПМ	- показатель микроциркуляции
ПОНРП	- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПТИ	- протромбиновый индекс
РФМК	- растворимые фибринмономерные комплексы
СДМ	- сократительная деятельность матки
ТПГ	- толерантность плазмы к гепарину
ФПК	- флуоресцентный показатель потребления кислорода
ФПН	- фетоплацентарная недостаточность
ФТ	- ферротерапия
ЭКО	- эффективность кислородного обмена
ЭП	- экстракты плаценты
ХВГП	- хроническая внутриутробная гипоксия плода
95% CI	- 95% интерквартильный интервал
НЬ	- гемоглобин
OR	- отношение шансов
U	- индекс удельного потребления кислорода в ткани
RR	- относительный риск
RRR	- снижение относительного риска
NNT	- число больных, которых необходимо лечить

Подписано в печать -.0-.2019. Формат 60x84 1/16.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman. Печать RISO. Объем 1 печ. л. Тираж 100.
Заказ № ---.

Отпечатано с готового оригинал-макета
Центр полиграфических и копировальных услуг
Предприниматель Серман Ю.Б. Свидетельство № 3117
410600, Саратов, ул. Московская, д.152, офис 19, тел. 26-18-19, 51-16-28