

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени В.И.РАЗУМОВСКОГО»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЛЫСЕНКО Лариса Владимировна

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ
ПРИ АНЕМИИ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Заслуженный врач РФ,
доктор медицинских наук,
профессор
И.А. Салов

САРАТОВ, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
Современное состояние проблемы анемии при беременности	13
1.1. Анемия при беременности (эпидемиология вопроса)	13
1.2. Критерии оценки тяжести анемии у беременных	16
1.3. Особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода у беременных с анемией.....	20
1.4. Актуальные вопросы профилактики и лечения анемии и связанных с ней осложнений в акушерской практике.....	25
1.4.1. Клинико-лабораторная эффективность приема препаратов железа у беременных с анемией	25
1.4.2. Механические и физические методы профилактики и лечения послеродовых осложнений.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Дизайн работы.....	43
2.2. Общая характеристика больных.....	46
2.3. Методы исследования	56
2.3.1. Методы клинических исследований.....	56
2.3.2. Функциональные методы исследования	58
2.3.3. Лабораторные методы исследования	62
2.3.4. Методы статистического анализа	65
ГЛАВА 3. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК	66
С АНЕМИЕЙ	66
3.1. Значение анемии в реализации акушерской и перинатальной патологии	66
3.2. Влияние ферротерапии на исходы беременности и родов у беременных с анемией	72
3.3. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных с анемией	83
3.4. Особенности состояния маточного гемостаза у рожениц с анемией	92
3.4.1. Особенности миогенного фактора маточного гемостаза у рожениц с анемией	92
3.4.2. Особенности тканевого фактора маточного гемостаза у рожениц с анемией.....	100
3.4.3. Особенности коагуляционного гемостаза у женщин с анемией....	112
3.5. Разработка и оценка эффективности комбинированного метода профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	123
ВЫВОДЫ	Ошибка! Закладка не определена.
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	Ошибка! Закладка не определена.
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	141

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	- аденозин дифосфат
АПТВ	- активированное парциальное тромбопластиновое время
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ЖДА	- железодефицитная анемия
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ЗВУР	- задержка внутриутробного развития плода
ИМТ	- индекс массы тела
ИР МА	- индекс резистентности маточных артерий
ЛДФ	- лазерная доплеровская флоуметрия
ЛИИ	- лейкоцитарный индекс интоксикации
НАДН	- никотинамидадениндинуклеотид
НЦД	- нейроциркуляторная дистония
ОК	- объем кровопотери
ОПСС	- общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРВИ	- острая респираторная вирусная инфекция
ОТО	- оптическая тканевая оксиметрия
ОЦК	- объем циркулирующей крови
ПВ	- протромбиновое время
ПМ	- показатель микроциркуляции
ПОНРП	-преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты
ПТИ	- протромбиновый индекс
РФМК	- растворимые фибринмономерные комплексы
СДМ	- сократительная деятельность матки
СЗП	- свежезамороженная плазма
СФ	- сывороточный ферритин
ТПГ	- толерантность плазмы к гепарину
ФД	- флавопротеид
ФПК	- флуоресцентный показатель потребления кислорода
ФПН	- фетоплацентарная недостаточность

ХВГП	- хроническая внутриутробная гипоксия плода
ЭКО	- эффективность кислородного обмена
ЭП	- экстракты плаценты
DO₂	- доставка тканям кислорода
Fe²⁺	- двухвалентное железо
NO	- оксид азота
OR	- odds ratio (отношение шансов)
SpO₂	- сатурация артериальной крови
U	- индекс удельного потребления кислорода в ткани

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

В структуре экстрагенитальной заболеваемости у беременных одно из ведущих мест принадлежит анемии. Несмотря на большое число исследований, посвященных данной проблеме, по настоящее время не отмечено тенденции к снижению частоты анемии у беременных. Более того, в течение последних лет в России отмечается рост числа беременных с анемией. По данным отечественных авторов анемия встречается у 49-88% беременных (Радзинский В.Е., 2011; Вавина О.В. и соавт., 2018; Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В., 2018; Петров Ю.А., Горяева А.Э., 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; Виноградова М.А., 2017; Тютюнник В.Л. и соавт., 2017; Федорова Т.А. и соавт., 2018; Breymann C., Auerbach M., 2017; Iqbal S., Ekmekcioglu C., 2017; Badfar G. et al., 2018; Roy N.B.A., Pavord S., 2018).

Однако мнения акушеров по практическому значению анемии расходятся. Ряд авторов считает, что легкая и умеренная анемия (гемоглобин от 70 до 109 г/л) не оказывает отрицательного воздействия на развитие беременности и течение родов, объясняя это тем, что увеличение объема циркулирующей крови и количества эритроцитов обеспечивает достаточное кровоснабжение фетоплацентарной системы и улучшает переносимость кровопотери в родах (Стуклов Н.И., Семенова Е.Н., 2013; Kozuki N. et al., 2012; Grzeskowiak L.E. et al., 2017; Iglesias L. et al., 2018).

Более того, результаты мета-анализов, корректно проведенных и контролируемых клинических исследований показали, что умеренное снижение концентрации гемоглобина не только не ухудшает течения и исходов беременности, но, напротив, ассоциировано с лучшими показателями состояния новорожденных в сравнении с нормальным уровнем гемоглобина (более 109 г/л).

Причем эти исследования имели самый высокий уровень доказательности – А (Deneux-Tharaux C. et al., 2010; Reveiz L., 2011; Jaddoe V.W. et al., 2012; 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. Экспертами ВОЗ рекомендуется приём препаратов железа беременным с уровнем гемоглобина менее или равным 110 г/л, при этом с самых ранних сроков беременности (WHO., 2011; 2015).

В большинстве случаев, принимая решение о необходимости ферротерапии беременной, клиницисты часто ориентируются лишь на уровень гемоглобина. Тактика тотальной ферротерапии беременных с анемией обусловлена сложившимся мнением о доминировании железодефицита в генезе анемий. Критерием выздоровления при этом считается повышение уровня гемоглобина выше определенных пороговых значений.

Ряд исследователей говорят о биологической значимости участия железа в тканевом дыхании. Поскольку, по мнению авторов, дефицит железа у беременных приводит к прогрессирующей гемической гипоксии, некоторые из них рекомендуют превентивное назначение железа до регистрации значимых лабораторных изменений (Стуклов Н.И., Семенова Е.Н., 2013; Vinogradova M.A. et al., 2015; Taylor C. L., Brannon P. M., 2017; Rubio-Álvarez A. et al., 2018; Goonewardene I.M.R., Senadheera D.I., 2018).

«Гипоксическая теория» органических 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 гемоглобина с тканевой гипоксией некорректно. Системное потребление кислорода обеспечивается совокупностью факторов, составляющих транспорт кислорода и его экстракцию тканями (Долгих В.Т. и соавт., 2007; Reveiz L. et al., 2011).

Вместе с тем, следует отметить, что ни одна из схем профилактики анемии препаратами железа во время беременности, к сожалению, не привела к ожидаемым эффектам (Стрельцова В.Л., 2011; Стуклов Н.И., Семенова Е.Н., 2013; Lyseng-Williamson K.A. et al., 2009; Manoharan A. et al., 2009; Krafft A. et al., 2009). Нет ни одного подтверждения эффективности ферротерапии в профилактике неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов с позиций доказательной медицины (Khalafallah A. et al., 2010; Banhidly F. et al., 2011; Cantor A.G., 2015; Garg M. et al., 2011; Breymann C., 2017; Daniilidis A. et al., 2017). Более того, в литературе немало сведений о токсической роли железа в организме (Старцева Н.В., Швецов М.В., 2008; Funk F. et al., 2010; Gozzard D., 2011; Pasricha S.R., 2012; Friedrisch J. R., Friedrisch B. K., 2017; Haider B. A., Bhutta Z. A., 2017; Muñoz M., 2017).

Не менее важна проблема послеродовой анемии. Поскольку кровопотеря усугубляет гипоксию и иммунодефицит, пациентки с исходно низким уровнем гемоглобина при патологической акушерской кровопотери относятся к группе высокого риска по развитию коагулопатии и бактериальной инфекции (Gungor T. et al., 2009; Kayem G. et al., 2011; Drukker L. et al., 2015; Breymann C. et al., 2017; Daniilidis A. et al., 2017; Sun D. et al., 2017).

Большинство исследователей отмечают увеличение частоты и выраженности послеродовых маточных кровотечений у женщин с анемией (Радзинский В.Е., 2011; Кенжаева Г.Ю., 2016; Kidanto H.L. et al., 2009; Gaillard R. et al., 2014; Brannon P. M., Taylor C. L., 2017), генез которых не совсем ясен.

Общепринято, что анемия посредством тканевой гипоксии приводит к фето-плацентарной недостаточности (Батищева Г.А. и соавт., 2015; Виноградова М.А. и соавт., 2015; Воронина И.Д., Щербатюк Т.Г., 2016; Kidanto H.L. et al., 2009; Di Renzo G.C. et al., 2015; WHO., 2016). При этом ряд авторов отмечает, что дисфункция плаценты сопровождается снижением гемокоагуляционной активности ее тканей, прогрессивно ухудшая местные условия гемостаза в матке (Игошина М.Н., 2009; Доброхотова Ю. Э., Бахарева И. В., 2016; 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, неизвестна, поскольку в выполненных ранее научных исследованиях комплексного изучения основных звеньев маточного гемостаза при анемии не проводилось. Это затрудняет выработку рациональных принципов эффективной профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений.

Остается актуальным разработка методов, позволяющих снизить частоту геморрагических и гнойно-воспалительных осложнений, тех двух 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.

Таким образом, с учетом накопившихся новых сведений о диагностике и лечении анемии во время гестации, многие позиции требуют пересмотра, что и определяет актуальность выбранной нами темы.

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 комплексный метод профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений.

6. Оценить эффективность разработанного комплексного метода для 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 при анемии во время беременности.

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.

Разработан новый метод профилактики и лечения маточных кровотечений и устройство для его осуществления. Получено девять патентов: Патент на изобретение ИЗ № 2007136010 от 01.10.2007. опубл. 27.02.2009; Патент на

полезную модель ИЗ № 2008151889 от 29.12.2008; опубл.: 27.03.2009; Патент на полезную модель № 68883 ИЗ № 2007136011 от 01.10.2007; опубл.: 10.12.2007; Патент на полезную модель № 2008151887 от 29.12.2008; опубл.: 27.03.2009; Патент на полезную модель № 2009125227 от 02.07.2009; опубл.: 10.11.2009; Патент на полезную модель № 2008151879 от 29.12.2008; опубл.: 20.01.2010; Патент на полезную модель № 2009125213 от 02.07.2009; опубл.: 27.10.2010; Патент на полезную модель № 2009501785 от 02.07.2010; опубл.: 16.10.2010.

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.

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 возможно 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.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанная система диагностики тяжести анемии, профилактики и лечения нарушений маточного гемостаза у женщин с анемией внедрена в родильных домах №№ 1 ГУЗ «1-я Городская клиническая больница им. Ю.Я. Гордеева» г. Саратова; Роддом № 4 ГУЗ «8-я Клиническая больница» г. Саратова; ГУЗ «Перинатальный центр» г. Энгельс.

Результаты исследований используются в процессе обучения студентов на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ.

Апробация работы

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 государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения РФ.

Публикации

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

Структура и объем 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 36 таблиц и 29 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Современное состояние проблемы анемии при беременности

1.1. Анемия при беременности (эпидемиология вопроса)

В структуре экстрагенитальной заболеваемости у беременных одно из ведущих мест принадлежит анемии. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению данной патологии, к настоящему времени, по данным последней публикации Глобальной базы данных Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по анемии (WHO., 2011; 2015), не отмечено тенденции к снижению частоты данного заболевания. Согласно регистру, анемия возникает почти у половины всех беременных женщин в мире: 52% в развивающихся странах и 23% в развитых странах мира (Pavord S. et al., 2012; Stevens G.A. et al., 2013; Pena-Rosas J.P. et al., 2015; New S., Wirth M., 2015; Rukuni R. et al., 2015). При этом эксперты отмечают, что симптомы заболевания чаще всего возникают во II и III триместрах беременности и прогрессируют после родов. Установлено, что в РФ анемия у беременных встречается в 42% случаев, из них в 12% она существует до беременности (Репина М.А., 2010; Серов В.Н., 2011; Виноградова М.А. и соавт., 2014; Самсыгина Г.А., 2014; Доброхотова Ю.Э., Кузнецова О.В., 2016).

Специалисты делают акцент на том, что при распространенности анемии более 40% проблема перестает быть чисто медицинской и требует принятия мер на государственном уровне (WHO., 2015). Эти меры предусматривают не только улучшение социально-экономического положения населения, но и проведение вмешательств, направленных на снижение распространенности анемии.

На самом деле в регистр Мировой распространенности анемии включены беременные с уровнем гемоглобина менее 110 г/л, то есть анемия рассматривается не как болезнь, а как изменение гематологического показателя (Pasricha S.R., 2012; New S., Wirth M., 2015). Поэтому, долгие годы в отечественной клинической практике доминировала точка зрения о высокой частоте анемии во время беременности, которая, по данным большинства авторов, достигает 60-88% (Дворецкий Л.И., Заспа Е.А., 2008; Коноводова Е.Н. и соавт., 2012; Самсыгина

Г.А., 2014; Жук С.И., Пехньо Т.В., 2014). При этом считалось, что более 90% в структуре анемий занимает железодефицитная анемия (ЖДА) (Дроздов В.А., 2007; Бобров С.А. и соавт., 2011; Вялов С.С., 2015; Клинические рекомендации (протоколы лечения). Национальный стандарт Российской Федерации (проект), 2015). Так, по данным М.М. Шехтмана, 9 из 10 беременных женщин с гемоглобином менее 110 г/л страдают железодефицитной анемией (Шехтман М.М., 2004). Согласно современным данным распространенность ЖДА у беременных гораздо ниже и не превышает 50% (в I триместре составляет 9%, 14% во II триместре и 37% в III триместре) (Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., 2009; Иванян А.Н. и соавт., 2009; Сокур Т.Н., Дубровина Н.В., 2014; Сорокина А.В., 2015; Тихомиров А.Л. и соавт., 2015; Banhidu F., 2011).

Такая значительная разница в показателях частоты ЖДА во время беременности обусловлена внедрением современных, высокоинформативных тестов для диагностики дефицита железа (Бобров, С.А. и соавт., 2011; Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии., 2013; 2014; Gozzard D., 2011; Johnson-Wimbley T.D. et al., 2011; Brannon P. M., Taylor C. L., 2017). Еще одной из вероятных причин статистических противоречий является использование на современном этапе новой дефиниции анемии. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) и Британский комитет по стандартам в гематологии (British Committee for Standards in Haematology) определяют анемию у беременных по снижению уровня гемоглобина в I триместре беременности менее 110 г/л, во II – менее 105 г/л, а в III и послеродовом периоде менее 100 г/л (RCOG., 2009; Pavord S. et al., 2011). При этом эксперты подчеркивают, что при оценке уровня гемоглобина необходимо учитывать возраст, наличие вредных привычек, расовую принадлежность и высоту проживания над уровнем моря. Без учета этих показателей нельзя правильно диагностировать анемию.

Наиболее распространенными причинами анемии являются плохое питание, недостаточное поступление железа и других микроэлементов, малярия, анкилостомоз и шистосомоз; ВИЧ-инфекции и гемоглобинопатии являются

дополнительными факторами (Seck B.C., Jackson R.T., 2008; Pasricha S.R. et al., 2010; Haider B.A., Bhutta Z.A., 2015; Lebso M. et al., 2017; Kalaivani K., Ramachandran P., 2018).

К факторам риска развития анемии относятся: возраст матери до 19 лет и старше 30 лет, неустойчивое семейное положение, пассивное курение, неудовлетворительные бытовые условия, социальная незащищенность, аборт (Серов В.Н. и соавт., 2008; Серов В.Н. и соавт., 2014; Gaillard R. et al., 2014; Luis J. et al., 2016). В подавляющем большинстве анемия диагностируется на фоне острой или обострения хронической бактериальной или вирусной инфекции. При этом частота моноинфекции регистрируется примерно в 8,4% случаев, смешанной инфекции в 91,6% (Орлов Ю.П., 2007; Bullen J.J. et al., 2005; Beaumont C., Vaulont S., 2006). Также обращает на себя внимание факт, что анемия в 81,7% случаев возникает у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (Орлов Ю.П. 2009; Bencaiova G. et al., 2007; Arnold, D.L. et al., 2009; Coolman M. et al., 2012). Установлено существенное влияние социального статуса на уровень заболеваемости анемией у беременных (Хух Р., Брейман К., 2007; Виноградова М.А. и соавт., 2015; Петров Ю.А., Горяева А.Э., 2018; Cuervo, L.G. et al., 2003; Conde-Agudelo A. et al., 2005).

Таким образом, проблема «анемия и беременность» в настоящее время имеет множество противоречий и порождает массу вопросов: что считать анемией? Каковы критерии её диагностики? Каково истинное распространение анемии при беременности как заболевания?

Очевидно, что столь высокая частота анемии не может быть случайностью, беременность не просто создает предпосылки, она, вероятно, является ее прямой причиной. При этом вопрос о детерминированности связи анемии с акушерскими и перинатальными осложнениями остается открытым.

1.2. Критерии оценки тяжести анемии у беременных

При беременности экспертами ВОЗ принята следующая классификация анемии по степени тяжести: анемия легкой степени – уровень гемоглобина от 109 до 90 г/л; умеренная анемия – уровень гемоглобина от 89 до 80 г/л, тяжелая степень анемии – уровень гемоглобина менее 80 г/л (WHO., 2011). В практической деятельности чаще применяется следующая классификация анемии по степени тяжести: легкая степень – гемоглобин от 90 до 109 г/л, умеренная – гемоглобин от 70 до 89 г/л, тяжелая – гемоглобин менее 70 г/л (Milman N. et al., 2007; McLean E. et al., 2009; Kochhar P. K. et al., 2012).

Следуя приведенной классификации практически каждой беременной и родильнице можно поставить диагноз – «анемия». Необходимо помнить, что умеренное снижения уровня гемоглобина во втором и третьем триместрах беременности возникает в результате гемодилюции, т.е. физиологического разведения крови, связанного с увеличением объема циркулирующей крови (Schaefer R.M. et al., 2007; Milman N. et al., 2008; Pasricha S.R., 2012; Sun D. et al., 2017).

При физиологической беременности общее количество плазмы возрастает на 30-50%, а количество эритроцитов и гемоглобина только на 12-18% (Breymann C., et al., 2010). Поскольку объем плазмы увеличивается примерно на 1000 мл, а объем эритроцитов только на 300 мл, возникает относительная «анемия», которая достигает максимума в III триместре (*hyperplasmia gravidarum*). При многоплодной беременности повышение объема крови носит более выраженный характер – 2000-3000 мл (Bashiri A. et al., 2003). Это приводит к падению содержания гемоглобина примерно до 105 г/л и гематокрита до 30%. Некоторые авторы считают нижней границей физиологической гемодилюции 100 г/л гемоглобина и 3,0 млн. эритроцитов (Mukhopadhyay A. et al., 2004; Lone F.W. et al., 2004).

Эксперты для определения критериев тяжести анемии при беременности выбрав гемоконтрационные показатели, вероятно, руководствовались тем, что определение уровня гемоглобина повсеместно доступно, дешево и удобно для

стратификации риска и статистического анализа. При этом говоря об анемии подразумевают, прежде всего, нарушение газотранспортной функции крови. «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 гемоглобина с тканевой гипоксией некорректно. Системное потребление кислорода обеспечивается совокупностью факторов, составляющих транспорт кислорода и его экстракцию тканями (Долгих В.Т. и соавт., 2007; Reveiz L. et al., 2011).

Итак, снижение содержания гемоглобина до 100 г/л и уменьшение гематокрита до 30%, как крайне допустимую физиологическую границу (UNICEF/UNU/WHO., 2001), некоторые авторы считают скорее догмой, чем научно обоснованным фактом (Reveiz L. et al., 2007; Ryan K. et al., 2010). Предполагается, что этот уровень гемодилюции является критическим и выход за его пределы увеличивает риск гипоксических осложнений. Тем не менее, существуют различные мнения относительно допустимого уровня гемоглобина - от 110 до 40-50 г/л и гематокрита от 33% до 13-15%. Причем в литературе имеются указания на отсутствие гипоксических проявлений и при более низких уровнях гемоглобина и гематокрита (Farrell E. et al., 2002; Doumouchtsis S.K. et al., 2007; Butwick A.J. et al., 2009).

Как показывает анализ литературы, на современном этапе величина гемоглобина и гематокрита является весьма относительным критерием и для решения вопроса о необходимости переливания крови (Айламазян Э. К. и соавт., 2009). При одинаковых этиологических факторах кровопотери в различных медицинских центрах США и Европы частота применения гемотрансфузий колеблется в весьма широких пределах: от 11% до 76% случаев при желудочных кровотечениях, в 36-95% случаев при артропластике бедра, 9-97% – при артропластике колена, 51-100% – при трансплантационных операциях. При этом существенных различий в результатах лечения не отмечено. Поэтому ряд

авторов считает, что содержание гемоглобина и величина гематокрита вряд ли могут играть решающую роль в показаниях к переливанию крови при различных критических состояниях (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists., 2007; Van Veen E.J.W., 2008; So-Osman, C., 2010).

Более обоснованным, с нашей точки зрения, является патофизиологический подход к решению проблемы определения тяжести анемии, основывающийся на оценке транспорта и потребления кислорода. Транспорт кислорода является производным сердечного выброса и кислородной емкости крови. Потребление кислорода зависит от доставки и способности ткани забирать кислород из крови (Vaupe P., 2008). При беременности развиваются компенсаторные механизмы: увеличивается объем циркулирующей крови, повышается сердечный выброс (иногда превышая нормальные величины в 1,5-2 раза), снижается общее периферическое сопротивление сосудов, «раскрывается» микроциркуляция и снижается сродство гемоглобина к кислороду, ткани забирают из крови относительно больше кислорода (увеличивается коэффициент экстракции кислорода). Это позволяет сохранять нормальное потребление кислорода при низкой кислородной емкости крови (Parker J. et al., 2009).

Имеются сведения, что у здоровых людей нормоволемическая гемодилюция с уровнем гемоглобина 30 г/л и гематокрита 17%, хотя и сопровождается снижением транспорта кислорода, но при этом потребление кислорода тканями не снижается, уровень лактата крови не увеличивается, что подтверждает достаточность кислородного обеспечения организма и поддержание метаболических процессов на достаточном уровне (Колосков, А.В., 2004; Нестеров Н.Л. и соавт., 2007). При острой изоволемической анемии до гемоглобина 50 г/л, полученной искусственно (при восполнении дефицита ОЦК плазмой или 10% альбумином) у больных в сознании, находящихся в покое перед операцией или у добровольцев не наблюдаются тканевой гипоксии. Потребление кислорода не снижается и даже несколько повышается, не повышается уровень лактата крови и не наблюдаются изменения зубца ST на ЭКГ (Шпектор В.А., 2007; Cadet E. et al., 2005; Isbister J.P. et al., 2011). При нормоволемии потребление

кислорода не страдает при уровне доставки 330 мл/мин/м^2 , при более низкой доставке существует зависимость потребления от доставки кислорода (Шеметьева М.И., 2006; Туманян С.В., 2007), что соответствует примерно уровню гемоглобина 45 г/л при нормальном сердечном выбросе.

До настоящего времени сведения о заболевании, называемом анемическим шоком, отсутствуют. Значительную информацию по этому вопросу можно почерпнуть из опыта клиники Свидетелей Иеговы (где по религиозным соображениям не применяют препараты крови). Описан случай тяжелой острой анемии, когда снижение гемоглобина до 18 г/л и гематокрита до $6,5\%$ на фоне инфузии, главным образом, коллоидных растворов, закончилось выздоровлением (Doumouchtsis S.K. et al., 2007).

Таким образом, открытым остается вопрос, касающийся объективизации оценки степени тяжести анемии у беременных. В связи с этим, актуальным является выявление клинических и функциональных показателей, подтверждающих взаимосвязь анемии с осложненными исходами беременности и родов. Значимость диагностических алгоритмов особенно возрастает при оказании лечебной помощи, являясь не только критерием необходимости начала лечения, эффективности проводимой терапии, но и противопоказанием к ее использованию.

1.3. Особенности клинического течения беременности, родов и послеродового периода у беременных с анемией

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 (Умарова Н.Г., 2009; Савельева Г.М., 2009; Серов В.Н., 2010; Тютюнник В.Л. и соавт., 2017; Шевелева Г.А. и соавт., 2017; Стрельникова Е.В. и соавт., 2018; Reveiz L. et al., 2011; Badfar G. et al., 2018).

Согласно этим данным, анемия способствует угрозе прерывания беременности (20-42%), развитию раннего токсикоза (29%), развитию фетоплацентарной недостаточности (ФПН) (18-25%), невынашивания беременности, гипоксии и гипотрофии плода (25%), преждевременных родов (11-42%), гестоза (40-50%), преждевременной отслойки плаценты (25-35%), преждевременному излитию околоплодных вод (13-28%), слабости родовой деятельности (10-37%), развитию гипотонических, атонических и коагулопатических кровотечений (7-51,8%), гипогалактии (39%), гнойно-септических заболеваний в послеродовом периоде (12%), развитию анемии у новорожденных (12-43%). Перинатальная смертность при анемии составляет от 4,5 до 20,7% (Zeng L. et al., 2008; Stevens G.A. et al., 2013; Rukuni R. et al., 2015). По данным Е.М. Perez и соавт. врожденные аномалии развития плода встречаются в 17,8% случаев (Perez E.M. et al., 2005). Исследователи отмечают, что при анемии со скрытым дефицитом железа у 59% женщин отмечается неблагоприятное течение беременности и родов (Щербинина С.П., 2005; Федорова Т.А. и соавт., 2018; Drukker L. et al., 2015).

Однако мнения акушеров по практическому значению анемии расходятся. Ряд авторов считает, что легкая и умеренная анемия (гемоглобин от 70 до 109 г/л) не оказывает отрицательного воздействия на развитие беременности и течение родов, объясняя это тем, что увеличение объема циркулирующей крови и количества эритроцитов обеспечивает достаточное кровоснабжение фетоплацентарной системы и улучшает переносимость кровопотери в родах (Ziaei

S. et al., 2008; Haider B.A. et al., 2013; Grzeskowiak L.E. et al., 2017). Сам плод малочувствителен к анемическому состоянию матери, так как его рост, вес и гематологические показатели не отклоняются от нормы (Janghorban R., et al., 2006; Badfar G. et al., 2018). Более того, результаты мета-анализов, корректно проведенных и контролируемых клинических исследований показали, что умеренное снижение концентрации гемоглобина не только не ухудшает течения и исходов беременности, но, напротив, ассоциировано с лучшими показателями состояния новорожденных в сравнении с нормальным уровнем гемоглобина (более 109 г/л). Причем эти исследования имели самый высокий уровень доказательности – А (Deneux-Tharaux C. et al., 2010; Reveiz L., 2011; Pena-Rosas J.P. et al., 2012; Arija V. et al., 2013; Gaillard R. et al., 2014; Badfar G. et al., 2018; Iglesias L. et al., 2018).

По данным отечественных исследователей при уровне гемоглобина более 105 г/л у беременных в 2 раза чаще развивался гестационный пиелонефрит и в 4 раза чаще отмечалась заболеваемость ОРВИ во время беременности (Шевцов М.В. и соавт., 2001; Ekiz E. et al., 2005).

Эти данные подчеркивают важность рассмотрения анемии и высокого уровня гемоглобина в качестве индикаторов при неблагоприятных исходах беременности. Повышенный уровень гемоглобина у беременных (более 144г/л) является индикатором возможных осложнений, связанных с гиповолемией и гемоконцентрацией, и не должен интерпретироваться как «хорошее» содержание железа (Бобров С.А., 2010; Стуков Н.И., Семенова Е.Н., 2013; DeLashaw M.R. et al., 2005; Roy N.B.A., Pavord S., 2018).

Один из мета-анализов исследовал воздействие анемии на исходы беременности и родов с учетом сроков развития анемии (Xiong X, et al., 2000). Было выявлено, что развитие анемии на ранних сроках гестации повлияло лишь на частоту преждевременных родов и то незначительно [OR:1,32; 95% ID:1,01-1,74], при этом гипотрофия плода отмечалась не чаще [OR:1,01; 95% ID:0,73-1,38]. При развитии анемии на поздних сроках связь с преждевременными родами и низким весом плода при рождении была обратной [OR:0,92; 95% ID:0,54-1,84] и

[OR:0,80; 95% ID:0,64-1,00] соответственно. Связь анемии с гестационной гипертензией и преэклампсией статистически не подтверждена, независимо от сроков беременности, на которых впервые была выявлена анемия [OR:0,80; 95% ID: 0,53-1,20].

В приведенном мета-анализе несколько исследований указывали на повышенный риск неблагоприятного исхода лишь при развитии тяжелой анемии у беременной.

Таким образом, наиболее вероятной причиной встречающейся в литературе высокой частоты акушерской и перинатальной патологии при анемии являются некорректно выполненные исследования, не учитывающие наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии и осложненного течения беременности. В исследованиях не конкретизируются причины низкого содержания гемоглобина, а они могут быть различными: гемоглобинопатии, гемодилюция, железодефицит. Для планирования исследований, изучающих связь анемии и неблагоприятных исходов, необходимо учитывать, что анемия может являться не только причиной осложнений, но и их следствием. Ведь именно этиологическими различиями анемии и объясняется разница в исходах заболевания.

Отрицательное воздействие анемии на течение беременности, родов и послеродового периода большинство авторов объясняют тем, что анемия как кислороддефицитное состояние приводит к тяжелым гипоксическим системным тканевым повреждениям (Радзинский В.Е. и соавт., 2016; Kidanto H.L. et al., 2009; Brannon P. M., Taylor C. L., 2017). В плаценте отмечается гипоплазия, снижается уровень прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена (Кенжаева Г.Ю., Айдымбекова А.Б., 2016; Arnold D.L. et al., 2009). В миометрии развиваются дистрофические процессы. Приведенные данные не оставляют сомнений в том, что гипоксический генез осложнений возможен при крайне тяжелой степени анемии, но при легкой и среднетяжелой анемии говорить о гипоксии, как об основной причине неблагоприятного исхода по меньшей мере некорректно. В доступной нам литературе не встретилось ни одного исследования

подтверждающее обратное. На современном этапе о наличии гипоксических органических повреждений достоверно можно судить по данным оценки тканевой перфузии. Высокоинформативными методами исследования перфузии тканей являются ультразвуковая доплеровская флоуметрия и транскутанное определение парциального напряжения газов в тканях (Горенков Р.В. и соавт., 2007; Мерц Э., 2011; Козлов Г.А. и соавт., 2012).

Альтернативную теорию патогенеза органических дисфункций развивают исследования последних лет (Макацария А.Д., 2010; Бобров С.А., 2010; Penn Z., Dixit A., 2006; Arijia V. et al., 2013; Friedrisch J. R., Friedrisch B. K., 2017), указывающие на то, что анемия является индуктором реализации инфекционно-воспалительных заболеваний как причины тканевых повреждений. Так, например, сочетание хронического пиелонефрита с анемией часто приводит к возникновению плацентарной недостаточности, как правило, ее декомпенсированной формы, в то время как хронический пиелонефрит при отсутствии анемии подобных отрицательных последствий не вызывает (Кремлинг Х. и соавт., 1985).

Также, к настоящему времени установлено, что при низких показателях гемоглобина нередко имеет место нормальное содержание железа и трансферрина в крови, а в генезе анемии существенная роль принадлежит дефициту белка в пищевом рационе (Haider, B.A., Bhutta Z.A., 2006; Breymann C. et al., 2017). Это сопряжено с нарушением молекулярных механизмов биосинтеза белка в плаценте, что позволяет отнести недостаточное и несбалансированное по белкам питание женщин во время беременности к важным факторам риска развития плацентарной недостаточности (Milman N. et al., 2005; Nguyen P. et al., 2008; Li Q. et al., 2009).

Оказалось неожиданным влияние анемии на вероятность кровотечения в родах, послеродовом и раннем послеродовом периоде: при анемии частота кровотечений достоверно выше, чем в группе сравнения, а величина кровопотери обратна пропорциональна содержанию гемоглобина (Радзинский В.Е., 2011; Magann E.F. et al., 2005; Krafft A., Breymann C., 2011).

Не менее важна проблема послеродовой анемии. Поскольку кровопотеря усугубляет гипоксию и иммунодефицит, пациентки с исходно низким уровнем гемоглобина при патологической акушерской кровопотери относятся к группе высокого риска по развитию коагулопатии и бактериальной инфекции (Gungor T., 2008; Chauleur C. et al., 2008; Kayem G. et al., 2011). При этом и сам воспалительный процесс может привести к развитию анемии. Этот фактор настолько важен, что был предложен специфический термин – «инфект-анемия».

Поскольку причиной тяжелой анемии в послеродовом периоде является не только массивные кровотечения, доля которых невелика, но и немассивная патологическая кровопотеря у рожениц с исходной анемией, основная мера профилактики утяжеления анемии – остановка кровотечения на как можно более раннем этапе. Этим и объясняется приоритет консервативного этапа лечения кровотечения. Поэтому любые новые методы, позволяющие остановить кровотечение на консервативном этапе, и доказавшие свою эффективность, непременно должны внедряться в акушерскую практику. Большая роль на современном этапе принадлежит применению малоинвазивных механических и физических методов лечения акушерских осложнений.

Подводя черту под данным разделом обзора литературы, из множества поставленных в нем вопросов, для клинициста, с нашей точки зрения, можно выделить наиболее существенные: чем обусловлена высокая частота осложнений у беременных с анемией, если акушерские и перинатальные исходы слабо коррелируют с низкой концентрацией гемоглобина? Обоснована ли гипоксическая концепция неблагоприятных исходов у беременных с анемией легкой и средней степени тяжести? Не обусловлена ли высокая частота осложненных исходов ятрогенией связанной с лечением «низкого гемоглобина», основным компонентом которого является ферротерапия? Как можно повысить эффективность профилактики тяжелой послеродовой анемии и связанных с ней вторичных осложнений?

1.4. Актуальные вопросы профилактики и лечения анемии и связанных с ней осложнений в акушерской практике

1.4.1. Клинико-лабораторная эффективность приема препаратов железа у беременных с анемией

До недавнего времени принимая решение о необходимости ферротерапии анемичной беременной, клиницисты часто ориентировались лишь на уровень гемоглобина (Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии., 2013; 2014; Scholl T.O., 2005; Brannon P. M., Taylor C. L., 2017). Как уже описывалось ранее, учитывая сложившееся мнение о доминировании железодефицита в генезе анемий, «господствовала» тактика тотальной ферротерапии беременным с анемией. Критерием выздоровления при этом считалось повышение уровня гемоглобина выше определенных пороговых значений.

В настоящий момент в литературе рекомендации о необходимости профилактики препаратами железа во время беременности носят противоречивый характер:

ВОЗ рекомендует 60 мг железа в сутки всем беременным в местности, где распространённость ЖДА меньше 20%, и 120 мг - в тех районах, где она превышает этот уровень (WHO., 2015). При этом беременным с уровнем гемоглобина менее или равным 115 г/л приём препаратов железа необходим с самых ранних сроков беременности, практически с момента взятия на учёт. Эксперты подчеркивают, что мероприятия, направленные на оздоровление женщины и плода, после 17-18 недель беременности, когда формирование маточно-плацентарно-плодового кровообращения завершено, большого эффекта не дают;

Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) рекомендует 30 мг элементарного железа в сутки в течение второго и третьего триместров беременности всем пациенткам без определения показателей обмена железа (ACOG., 2008).

В некоторых странах, например в Великобритании, не рекомендуется планово-профилактический прием препаратов железа для всех женщин во время беременности (Pavord S., 2011; Haider B.A. et al., 2013).

Рекомендации Норвежского Совета по Здравоохранению базируются на разработанной схеме селективной (беременным с подтверждёнными низкими запасами железа) профилактики препаратами железа у беременных женщин, основанной на раннем (до 12 недель гестации) определении уровня сывороточного ферритина (СФ). При уровне СФ более 60 мкг/л препараты железа не показаны; при СФ 20-60 мкг/л назначение железа необходимо с 20 недель; при СФ менее 20 мкг/л препараты железа необходимы с 12-14 недель; при СФ менее 15 мкг/л показано незамедлительное начало лечения (Wulff M., Ekstrom E.C., 2003).

Следует отметить, что ни одна из схем профилактики анемии препаратами железа во время беременности, к сожалению, не привела к ожидаемым эффектам (Makrides M. et al., 2003; Lyseng-Williamson K.A. et al., 2009; Manoharan A. et al., 2009; Krafft A. et al., 2009).

Более того, нет ни одного подтверждения эффективности ферротерапии в профилактике неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов с позиций доказательной медицины (Khalafallah A. et al., 2010; Banhidy F. et al., 2011; Garg M. et al., 2011; Iglesias L. et al., 2018).

Так в Кокрановском обзоре 2006 г. рассматривалось влияние различных методов лечения женщин с диагнозом ЖДА во время беременности с оценкой младенческой, материнской заболеваемости и смертности, гематологических показателей и осложнений лечения. Указывается, что только семнадцать рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с участием 2578 женщин, соответствовали критериям включения в обзор. Большинство из этих исследований были сосредоточены на результаты лабораторных тестов и только шесть испытаний оценивали клинические результаты, но они были слишком малы, чтобы обеспечить надежные доказательства.

Все РКИ, включенные в обзор, указывали, что препараты железа увеличивали уровень материнского гемоглобина. Тем не менее, имеющихся данных было недостаточно, чтобы определить эффекты такого лечения в плане клинических результатов. Заключение данного обзора является то, что рекомендаций по эффективному лечению ЖДА при беременности в настоящий момент дать не представляется возможным (Peña-Rosas J.P., Viteri F.E., 2006).

В числе причин неэффективности ферротерапии некоторые авторы указывают на неадекватность ведения латентного дефицита железа, неадекватное назначение терапевтических доз, низкий комплаинс к проводимой терапии, отсутствие достаточного по времени этапа поддерживающей терапии, недостаточно активное проведение профилактических мероприятий в группах риска (Wulff M., Ekstrom E.C., 2003; Zhou S.J. et al., 2007; Van Wyck D. B. et al., 2007; Seid M.H. et al., 2008).

На несостоятельность указанных причин неэффективности ферротерапии указывает новый Кокрановский обзор, включивший данные 18 исследований с участием 4072 беременных женщин. Согласно результатам данного систематического обзора у беременных, принимающих препараты железа один раз в неделю и у пациенток, которым ферротерапия проводилась ежедневно, достоверной разницы в эффективности увеличения концентрации гемоглобина отмечено не было. Вместе с тем, у женщин принимавших препараты железа реже 3 раз в неделю, количество осложнений было меньшим, по сравнению с ежедневным приемом препарата (Peña-Rosas J.P. et al., 2012; 2015).

Причину для беспокойства вызывают ещё и данные двух хорошо проверенных клинических испытаний, показавших, что пищевые добавки железа сопровождаются учащением преждевременных родов и низкой массой новорождённых» (Cogswell M.E. et al., 2003; Li, Q. et al., 2009).

Следует отметить, что в большинстве рекомендаций по профилактике и лечению анемии, в качестве возможных осложнений ферротерапии указывается лишь несущественные из них: диспептические расстройства, аллергические

реакции, гемосидероз, как вариант передозировки препарата (McElhatton P. R., Hedgley C.F., 2004; Harvey L.J. et al., 2007).

В последние годы появились публикации, указывающие на иные, более значимые для клиницистов эффекты ферротерапии (Schumann K. et al., 2007; Rosner M.H., Auerbach M., 2011; Jahn M.R. et al., 2011).

В литературе немало сведений о токсической роли железа в организме (Brittenham G.M., 2003; Skoczynska A. et al., 2007; Funk F. et al., 2010; Gozzard D., 2011; Goonewardene I.M.R., Senadheera D.I., 2018). Вместе с тем многие современные учёные и специалисты, не говоря уже о практических врачах, пренебрегают тем фактом, что рост бактерий в отсутствие железа невозможен (прежде всего, известных под названием кислород-зависимых, аэробов). Не только животные клетки, но и бактерии используют железо для транспорта кислорода, электронов и синтеза ДНК в целях собственного жизнеобеспечения (Lamont I.L., 2002; Andrews, S. C. et al., 2003; Galy B. et al., 2010; Meyron-Holtz E.G. et al., 2011).

Важным неблагоприятным эффектом лечения препаратами железа является также иммуносупрессия и повышение резистентности микрофлоры к антибиотикотерапии (Okamoto I., 2000; Braun V., Braun M., 2002; Kaneko Y., 2007).

Экспериментально была выявлена зависимость бактериальной флоры от наличия тех, или иных концентраций железа. При низком содержании железа в тканях медленнее происходит размножение бактерий и снижается уровень аутоокислительных процессов, что сдерживает самоповреждение тканей и развитие сепсиса (Prince A.S., 2007; Орлов Ю.П., 2009). Исследование E. Cadet показало, что ионы железа ингибируют активность полиморфноядерных и мононуклеарных лейкоцитов. При добавлении экзогенного железа бактериостатическая функция фагоцитов резко снижается (Cadet E., 2005). В другой экспериментальной работе было показано, что при добавлении экзогенного железа полностью инактивировалось действие сыворотки против *E. coli*, несмотря на наличие в ней полноценных антител (Santapaola D., 2004).

Данные других авторов подтвердили, что инициатором эндотелиальной дисфункции при сепсисе являются ионы свободного железа, устранение которых приводит к восстановлению реологических свойств крови и уменьшению тяжести повреждения эндотелия. Так нарушения в микроциркуляторном русле сопровождаются развитием декомпенсированной гиперферритинемии и трансферриновой недостаточности, которые способствует накоплению двухвалентного железа (Fe^{2+}) с последующей инициацией системного воспалительного ответа и манифестацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) (Skoczynska A. et al., 2007).

Более того, сорбируя из среды железо, бактерии приобретают способность лучше противостоять неблагоприятным факторам, а также получают преимущества в конкурентной борьбе (Бухарин О.В. и соавт., 2005; 2006; Skaar E.P. et al., 2004; Weinberg E.D., 2004).

Реальную угрозу при приёме внутрь представляет железо, поступающее в организм в виде лекарственных препаратов. Э. Либельт (Йельский университет, США) считает, что отравление беременных препаратами железа является основной причиной смертности от фармацевтической продукции детей в возрасте до 6 лет (Цит. По Швецову М.В., Старцевой Н.В., 2008).

В работе С. Ratledge показано, что внутримышечное введение новорожденным декстрана железа для лечения анемии приводило к повышению заболеваемости сепсисом в 9 раз, по сравнению с контрольной группой (Ratledge C., 2000).

Интересными являются данные М.В. Швецова о прямой зависимости между уровнем сывороточного железа в I триместре и величиной лейкоцитурии в момент обострения пиелонефрита, наблюдающейся у женщин через 1-4 недели от начала приема препаратов железа (Швецов М.В., 2002).

Эти данные были подтверждены в исследовании Л.В. Бурдиной (2003). Назначение препаратов железа оказалось одним из факторов, провоцирующих обострение пиелонефрита у 36, 6% беременных женщин. У женщин с анемией, в том числе и железodefицитной лёгкой степени, частота осложнённого течения

беременности: угрозы прерывания, гестоза, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, преждевременных родов, не превышала показатели у женщин, не имеющих анемии. В условиях эксперимента *in vitro* добавление в питательную среду различных концентраций железа статистически достоверно (в 5-10 раз) стимулировало рост условнопатогенной грамотрицательной микрофлоры (*E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*). Сама *E. coli* у 45,5% беременных являлась возбудителем пиелонефрита (Бурдина, Л.В., 2003).

Представленные данные приобретают особый вес с учётом знания того, что выход бактерий из кишечника в кровь (бактериемия) развивается закономерно в результате действия различных стресс-факторов.

Еще в 1985 году Х. Кремлинг и соавт. для провокации латентного пиелонефрита рекомендовали введение 50 мг железа. Проба считалась положительной, если за 1 час выделение лейкоцитов с мочой превышало 19000 клеток и увеличивалось на 100% по сравнению с исходными данными (Кремлинг Х. и соавт., 1985).

В работе З.Б. Хаятовой сообщалось: «У беременных с атипичной железодефицитной анемией и очагами генитальной инфекции после общепринятой ферротерапии при гистологическом исследовании наблюдали преждевременное созревание и старение плаценты. Во всех случаях в плаценте и экстраплацентарных оболочках отмечали морфологические признаки обострения хронического воспаления в виде серозно-некротического хориоамнионита, децидуита, гнойно-некротического экстраамнионита с образованием тромбов» (Хаятова З.Б., 1997).

В 2008 году «Казанский медицинский журнал» опубликовал работу, авторами которой являлись Н.В. Старцева и М.В. Шевцов, более десяти лет изучавших проблему анемии при беременности и положительного влияния умеренного дефицита железа на исходы родов.

Анализ полученных авторами результатов показал, что пациентки, не получавшие железа, значительно реже имели патологическую прибавку массы тела. Отмечались случаи, когда приём нескольких таблеток железа в последние 1-

2 месяца беременности уже через 3-7 дней приводил к появлению отёков с последующей госпитализацией. Когда участковые врачи назначают железо при высоких показателях гемоглобина (115 г/л и выше), патологическая прибавка массы и отёки могут возникать уже в первой половине беременности. Избыток железа может приводить и к усилению окислительного фосфорилирования в тканях, что сопровождается увеличением запаса энергии в виде АТФ (и, как следствие, прибавкой массы тела) в отличие от бескислородного распада белков, жиров и углеводов. Приём препаратов железа приводил к повышению диеновых конъюгат и малонового диальдегида (МДА), т.е. стимуляции процессов перекисного окисления липидов, что, как известно, является типичным при гестозах (Савельева, М.В., 2000). В процессе корреляционного анализа авторами не была установлена достоверная положительная связь между уровнем гемоглобина и содержанием сывороточного железа, а также зависимость уровня сывороточного железа от продолжительности приёма препаратов железа. Вместе с тем, выявлена прямая корреляция между уровнем перекисного окисления липидов и сывороточным железом у беременных с гестозом в III триместре (Шевцов М.В. и соавт., 2001). У всех женщин с высокими показателями железа развивался гестоз – отёки, артериальная гипертензия. Была также выявлена зависимость между высокой концентрацией гемоглобина и тяжестью гестоза ($p < 0,01$), на основании чего определена высоко достоверная точка гемоглобина в III триместре, равная 119 г/л, выше которой учащается вероятность возникновения гестоза.

Исследователи ставят вопрос о целесообразности назначения ферротерапии, опираясь и на следующие положения: биологическая ценность железа определяется многогранностью его функций, а запасы его в организме весьма велики. По некоторым данным, при полностью лишённой железа диете потребовалось бы приблизительно три года для развития его недостаточности (Лубянова И.П., 1998). В процессе эволюционного развития в организме были созданы механизмы, направленные на удержание железа. Поступив однажды в организм, оно, практически, если нет кровотечений, не теряется, откладывается в

депо в составе железосвязывающих белков и совершает в организме почти замкнутый кругооборот. Освобождаясь при разрушении эритроцитов, оно реутилизируется. Причём процесс сопровождается частичным выделением жёлчью в кишечник, где железо улавливается энтероцитами и всасывается в кровь, повторно включаясь в общий баланс организма (Le Sade, G.D. et al., 1986).

В 2001 году этим коллективом авторов получено авторское свидетельство на интеллектуальный продукт «Снижение показателей гемоглобина в крови женщин как закономерность нормально протекающей беременности» (Швецов М.В., 2001). Исходной базой исследований стала идея о том, что анемия – это способ защиты беременной от инфекционных осложнений в условиях дефицита Т-звена иммунитета.

Полученные результаты находят новые подтверждения. Так, французский врач М. Оден в своей книге также обсуждает вопрос о целесообразности профилактического приёма препаратов железа во время беременности: «Британские ученые проанализировали данные обследования более 150 тыс. беременных. Это исследование показало, что наибольший средний вес новорожденного отмечается у тех женщин, которые имели показатели концентрации гемоглобина от 8,5 до 9,5 (85-95 г/л). Более того – если уровень гемоглобина не опускался ниже 105 г/л, то возрастала вероятность недостаточного веса при рождении, преждевременных родов и гестоза (преэклампсии) (Оден М., 2006).

По мнению В.А. Белошевского, железодефицит как пограничное состояние несёт позитивную нагрузку: препятствует излишней «гемоглобинизации» беременных и поддерживает гемодилюцию, которая является эффективным механизмом, препятствующим развитию тяжёлого ДВС-синдрома в родах, при оперативных вмешательствах и различных формах акушерской патологии. Стремление доводить уровень гемоглобина у беременных до максимально возможного, является опасной практикой, особенно при наличии сопутствующей экстрагенитальной (хронический пиелонефрит) и, тем более, акушерской патологии (Белошевский В.А., 2000).

Анализ течения беременности и воспалительных инфекционных процессов в разных выборках беременных женщин (с железодефицитной анемией, гемодилузионной анемией и при отсутствии анемии) показал, что фетоплацентарная недостаточность, по данным УЗИ и доплерометрии, значительно реже наблюдалась при сниженных гематологических показателях и низком уровне железа сыворотки крови (Бурдина Л.В., 2003), а хроническая гипоксия плода – чаще при высоких (Савельева М.В., 2000). При одинаковой частоте хронических заболеваний почек, в соответствующих группах, как у женщин на фоне приёма препаратов железа, так и с высоким уровнем гемоглобина и сывороточного железа, острый гестационный пиелонефрит и обострение хронического наблюдались в 2 раза чаще, чем у беременных, не принимавших железо (Бурдина Л.В., 2003).

Представленные сведения могут получить значительный вес и в свете современных данных о системе оксида азота и его влиянии на гестационный процесс (Хлыбова С.В., 2007). Известно, что оксид азота (NO) регулирует кислородтранспортную функцию эритроцитов. Связывание высокореакционноспособного радикала NO с гемом или железосерными кластерами, чаще всего приводит к ингибированию железосодержащих белков (Швецов М.В. и соавт., 2001). Экзогенный и эндогенный NO обладает высоким сродством к гему цитохрома P 450 и, при связывании с ним, его ферментативная активность ингибируется. Оксид азота повышает синтез простагландинов в миометрии (в опытах на крысах) (Farina M., 2000) и может индуцировать преждевременную родовую деятельность. В настоящее время стало понятно, что NO-синтаза – самый регулируемый в живых организмах фермент и единственный из известных ферментов, имеющий 5 кофакторов. Поэтому система синтеза NO реагирует на многие изменения в организме (Хлыбова С.В., 2007). Гемоглобин также является регулятором содержания NO в крови (Lin G., 2001).

Показано, что растворимая форма гуанилатциклазы, содержащая 4 гема, которые служат рецепторами для NO, является одной из важнейших мишеней NO, благодаря чему оксид азота оказывает сосудорасширяющее и в целом

миорелаксирующее действие (Зинчук В.В., 2003). Становятся понятными данные о том, что NO ускоряет созревание шейки матки у беременных женщин (Ticconi C., 2004). В свете этих исследований традиционно-массовые воззрения акушеров-гинекологов и их усилия по увеличению вклада железосодержащих препаратов в диете беременных представляются не только односторонними, но и давно перешагнувшими черту безобидных.

Некоторыми российскими авторами было показано снижение NO при гестозе. Результаты экспериментальных исследований доказывают причастность дефицита NO к формированию гипертензии беременных (Хлыбова С.В. и соавт., 2007), найдена прямая зависимость массы новорождённых от величины NO в околоплодной жидкости. В этой связи следует отметить работу, в которой отмечается, что высокий гемоглобин при беременности – это сигнал опасности появления синдрома задержки внутриутробного развития плода (Villar J., Bergsjö P., 1997).

Вместе с тем в истории исследований роли железа при беременности стало привычным признавать следствие за причину. В коллективной работе, проделанной в Научном Центре акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (Москва), было показано, что повышение уровня сывороточного железа при коррекции анемии железосодержащими препаратами отмечается только у беременных с гестозом, в отличие от женщин, не имевших признаков гестоза (Кулаков В.И. и соавт., 1998).

Все выше описанное послужило поводом М.В. Швецову и Н.В. Старцевой сделать заключение о том, что высокие значения гемоглобина в крови и массовая железопрофилактика у беременных являются «воротами» в гестоз (Швецов М.В., Старцева Н.В., 2008). В свою очередь гестоз является самой частой причиной перинатальной и материнской смертности, а также гипогалактии (Ищенко А.И. и соавт., 2007, 2008; Егорова А.Т., 2007). У беременных с высокими показателями гемоглобина и сывороточного железа бывает безуспешным применение современной антибактериальной терапии. Снижение концентрации гемоглобина

может носить защитный характер и служить естественной профилактикой инфекционных и неинфекционных осложнений матери и плода.

Таким образом, в настоящее время в акушерстве господствует парадигма, которая приписывает недостатку железа катастрофические последствия. Вместе с тем, по данным обзора литературы, напрашиваются следующие выводы: совершенно нормальная гематологическая адаптация к беременности часто неправильно интерпретируется, как требующая коррекции недостаточности железа; во всем мире миллионам беременных женщин неправомерно ставят диагноз «анемия» и назначают препараты железа; за исключением истинной анемии, самая лучшая картина развития беременности связана с уровнем гемоглобина, который традиционно считается патологически низким; одной из причин высокой частоты акушерской патологии и ухудшения здоровья матерей и новорождённых может являться необоснованно назначенная ферротерапия.

1.4.2. Механические и физические методы профилактики и лечения послеродовых осложнений

Одним из основных методов лечения кровотечений в акушерской практике до настоящего времени остается хирургический гемостаз (Рымашевский А.Н., 2008; Epstein, R. et al., 2009; Parker W.H. et al., 2010).

Однако уже представляется возможным рассмотреть альтернативы радикальным хирургическим способам остановки кровотечений в акушерстве (Айламазян Э. К. и соавт., 2009; Баев О.Р., Давыдов А.И., 2011; Al-Zirqi I. et al., 2008). Радикальные оперативные вмешательства, используемые при массивной акушерской кровопотере, имеют как медицинское, так и социальное значение. Радикальные вмешательства дискредитируют в целом функцию тазового дна, вызывают нарушения системы «шейка матки - тело матки - яичники», в связи с неизбежными изменениями кровоснабжения, иннервации, лимфодренажа этих органов и развитием полигландулярных, полисистемных синдромов (Баркаган З. С., 2007; Knight M., 2007; Marret H. et al., 2010).

По данным зарубежной литературы, беременным групп высокого риска по развитию кровопотери и при развившемся кровотечении, помощь оказывается в условиях специализированных центров с привлечением всех современных технологий (Sergent F., 2004; NICE Clinical guideline., 2008; Department of Health., 2004). Большая роль принадлежит применению малоинвазивных хирургических вмешательств в качестве альтернативы гистерэктомии: перевязка или эмболизация внутренних подвздошных артерий, баллонная тампонада, наложение компрессионных швов на матку (Салов И. А., 2007; Ищенко А.А. и соавт., 2006, 2007, 2008; Чернуха Е.А., 2008; Бреслав И.Ю., 2009).

Одним из наиболее распространенных консервативных методов механической остановки кровотечения при гипотонии матки на протяжении долгого времени считалась тампонада полости матки специально изготовленными марлевыми бинтами – тампонада матки по J. A. Duhrssen. Однако еще в 1972 году Бакшеев Н.С. установил, что в таких случаях кровотечение будет продолжаться и после тампонады матки, что нередко задерживает или даже останавливает

переход к более радикальным мероприятиям по остановке кровотечений. Поэтому автор считал этот метод не только бесполезным, но и вредным, а в качестве альтернативы предложил использовать резиновый эластичный баллон (Цит. по Оленеву А.С., 2008). Гемостатическое действие баллона обусловлено механическим сдавлением кровоточащих сосудов матки, с образованием пристеночных тромбов. Внутриматочный баллон путем механического раздражения вызывает рефлекторное сокращение матки. Преимуществами внутриматочной баллонной тампонады являются простота использования и контроля ситуации, стерильность, атравматичность (Радзинский В.Е. и соавт., 2006-2008, 2011; Dabelea V. et al., 2008; Nishino K. et al., 2013).

Хочется отметить, что идея замены марлевого тампона резиновым баллоном была не нова. Еще в 1855 году F. Scanzoni предложил для остановки кровотечения вводить в полость матки резиновый шар, который заполнялся воздухом или водой. По всей видимости, данный метод имел конструктивные недостатки. Так автор указывал на снижение интенсивности наружного кровотечения при введении баллона, но при этом отмечал, что родильницы погибали от внутреннего (внутриматочного) кровотечения из-за отсутствия сдавления сосудов матки.

Позднее P. Chassagny в 1880 году предложил вводить вдвоенный баллон, заполняющий не только матку, но и влагалище, считая, что такой метод более эффективен для остановки послеродового кровотечения. S. Drinhausen в 1896 году модифицировал резиновый баллон и, благодаря его эластичности, стала возможной компрессия сосудов области плацентарного ложа. Как и предыдущая модель, баллон заполнялся водой.

F. Holtz в 1951 году предложил баллон, после введения в матку, заполнять воздухом. Следует отметить, что заполнение баллона воздухом (даже кислородом) вызывало большие опасения, связанные с возможностью возникновения воздушной эмболии при нарушении целостности баллона. Различные виды стерилизации баллонов также снижали их эластичность и повышали риск воздушной эмболии.

Отсутствие эластичных, легко растягивающихся и, в тоже время прочных материалов, надолго отложило использование баллонной тампонады матки в качестве рутинного мероприятия при кровотечениях. Вплоть до 2003 года, когда были опубликованы результаты исследования, в котором применяли тампонаду матки с использованием презерватива и полый трубки, соединенной с ним, по которой его заполняли жидкостью. S. Akhter и соавт. позиционировали данный метод как высокоэффективный (Akhter S., et al., 2003).

Известно об использовании в акушерстве как специализированных баллонов (Bakri-balloon), так и баллонов, заимствованных из других областей медицины (Rusch balloon catheter, Sengstaken-Blakemore tube). Описаны случаи использования катетера Фолея и зонда Блэкмора, применение которых, однако, не позволяло достичь высокой результативности (Bakri Y.N. et al., 2001).

При этом и современные модификации специализированных баллонов не лишены недостатков. Так разработанная Y.N. Bakri (2001) конструкция при заполнении баллона жидкостью принимает бочкообразную форму, которая не соответствует контурам полости послеродовой матки, ни по размерам, ни по форме. Наличие выступающего (дренажного) конца трубки в полости матки предполагает невозможность плотного прилегания поверхности баллона к стенкам полости матки в области ее дна и тела. В результате вышеуказанное устройство обеспечивает компрессию лишь нижнего сегмента полости матки, что и определяет рекомендацию автора по его применению, а именно при кровотечениях в случае предлежания или низкого прикрепления плаценты (Bakri Y.N. et al., 2001). Еще одним недостатком данной модели является то, что отсутствует возможность регулирования давления в полости баллона, что, в свою очередь, снижает эффективность баллонного гемостаза (Радзинский В.Е. и соавт., 2007).

Существующие недостатки моделей предшественников явились поводом для разработки новых, более современных устройств (Чернуха Е. А., Федорова Т.А., 2007; Рогачевский, О.В., Федорова Т.А., 2008; Курцер М.А. и соавт., 2011). С 2005 года выпускается отечественный баллонный катетер, разработчики

которого позиционируют его как принципиально новый. Внутриматочный гемостатический баллонный катетер состоит из силиконового баллона, резервуара для жидкости и соединяющей их полый трубки. Функционирование баллона основано на принципе сообщающихся сосудов. Жидкость из резервуара заполняет катетер, позволяя создать любое требуемое давление (Радзинский В.Е., 2010). Хотя данных, подтверждающих клиническое превосходство «новых» над «старыми» моделями, на сегодняшний день не представлено (Sidhu H.K. et al., 2010; Zwart J.J. et al., 2010).

Все авторы рассматривают внутриматочный баллон как переходный этап, в течение которого можно подготовиться к хирургическому методу остановки кровотечения. Вместе с тем, многие авторы указывают на эффективное действие баллона при гипотонических кровотечениях, что в дальнейшем не требовало оперативной остановки кровотечения (Трифопова, Н.С. и соавт., 2008; Tan C.H. et al., 2007; Touboul C. et al., 2008; Uchiyama D. et al., 2008).

В 2007 году Британским институтом акушерства и гинекологии был опубликован систематический обзор, посвященный оценке эффективности консервативных методов лечения послеродовых кровотечений (Doumouchtsis S.K. et al., 2007). Обзор включал 46 исследований, рассматривающих эффективность эмболизации маточных артерий, баллонной тампонады, наложения компрессионных швов на матку и перевязку внутренних подвздошных артерий.

Проведенное исследование показало, что эффективность эмболизации артерий в остановке маточного кровотечения составила 90,7% [95% ID : 85,7-94,0], эффективность баллонной тампонады была 84,0% [95% ID : 77,5-88,8], наложения компрессионных швов – 91,7% [95% ID : 84,9-95,5] и в 84,6% эффективной была перевязка подвздошных артерий [95% ID : 81,2-87,5]. Достоверных различий в превосходстве одного метода лечения маточного кровотечения над другим выявлено не было ($p=0,06$). Справедливости ради необходимо отметить, что в обзор не вошло ни одно рандомизированное контролируемое исследование, рассматривались лишь наблюдательные исследования. Также в обзоре не проводился анализ случаев материнской

смертности и случаев, требующих повторных хирургических вмешательств (Doutmouchtsis S.K. et al., 2007).

С кровоостанавливающей целью кроме механических методов широко применяются физические методы. Ведущее место среди физических методов занимают электрохирургические медицинские технологии: широкополостная радиоволновая хирургия, аргонплазменная коагуляция, фотокоагуляция (Дамиров Д.М., 2011, Лукьянченко Д.В., 2011; Обоскалова, Т.А. и соавт., 2011).

Данные методы широко внедрены в эндоскопическую хирургию, офтальмологию, трансплантологию, проктологию и гинекологию (Берсенев В.П. и соавт., 2008; Бояринцев В.В. и соавт., 2009; Гацу М.В., 2008; Есин Т.С., 2010).

Основным действующим фактором является высокая температура.

На действии высоких температур основан также ряд методов уничтожения микробов, поэтому данные технологии могут применяться с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений.

При воздействии высокой температуры, превышающей максимум выносливости микроорганизмов, происходит их отмирание. Бактерии, не обладающие способностью образовывать споры, погибают при нагревании во влажной среде до 60-70°C через 15-30 мин, до 80-100°C – через несколько секунд или минут. Во влажной среде бактерии гибнут скорее, чем в сухой, так как в присутствии влаги белок свертывается при более низкой температуре. У спор бактерий термоустойчивость значительно выше. Они способны выдерживать 100°C в течение 1-6 ч, при температуре 120-130°C споры бактерий во влажной среде погибают через 20-30 мин. Стерилизация может достигаться методом ультравысокотемпературной обработки (при температуре выше 130°C) в течение нескольких секунд.

В российском реестре заявок на выдачу патента на изобретение опубликован «Способ профилактики гнойно-септических осложнений при кесаревом сечении» (Бутунов и соавт., 2010). Представленная медицинская технология заключается в обработке краев раны и шва на матке аргонной плазмой.

В среде инертного газа Аргона при температуре 120 градусов происходит коагуляция тканей на глубину не более 3мм, отсутствует эффект карбонизации – обугливания, в результате глубокого прогрева ткани миометрия в области шва, происходит активизация репаративных процессов за счет усиления неоангиогенеза и, вместе с тем, термообработка шва приводит к сокращению коллагеновых волокон, что уменьшает длину рубца.

Применение новой технологии позволило разработчикам уменьшить интраоперационную кровопотерю, отказаться от курсовой антибактериальной терапии и снизить применения анальгетиков в раннем послеоперационном периоде, улучшить качество жизни в послеоперационном периоде за счет снижения болевого синдрома, уменьшить сроки пребывания в стационаре (Радзинский В.Е., 2010).

Однако медицинская технология имеет ряд ограничений: аргоновую плазму невозможно применять под скоплениями крови, для коагуляции необходим прямой контакт с кровоточащей тканью; не представляется возможным ее использование для коагуляции слизистых оболочек, шейки матки, разрывов влагалища и плацентарной площадки послеродовой «неоперированной» матки. К абсолютным противопоказаниям относится наличие у пациентки электрокардиостимулятора или электрода-ритмоводителя, поскольку существует опасность нарушения их работы под влиянием высокочастотных токов.

В связи с вышеизложенным, 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.

В заключении представляется целесообразным отметить следующее:

1. Неопределенность понятия анемии создает, по нашему мнению, серьезные предпосылки для ее гипердиагностики у беременных. Тем более, что именно у данной категории пациентов для отождествления анемии с болезнью

дополнительные трудности создают два фактора: первый – гемодилюция и, как следствие, снижение уровня гемоглобина, при беременности явление физиологическое; вторым является тот факт, что при снижении уровня гемоглобина, соответствующему анемии средней степени тяжести, акушерские и перинатальные исходы достоверно лучше, чем при его физиологической норме вне беременности. Таким образом, понятие анемии в том контексте, в каком оно существует до настоящего времени, безусловно, является окончательно несформированным. При этом МКБ-10 признает анемию как реальный действующий диагноз, и, следовательно, неизбежно будет проводиться ее терапия.

2. Необходимы надежные критерии определяющие тяжесть анемии, причем именно у беременных. В настоящее время критерием установления диагноза анемия и ее тяжести является лишь концентрация гемоглобина. Согласно рекомендациям ВОЗ анемию беременных необходимо лечить и профилактировать препаратами железа, однако соблюдение этих рекомендаций не привело к желаемым результатам, напротив, растет количество публикаций, подтверждающих негативное влияние такой терапии как на акушерские, так и на перинатальные исходы. В связи этим, необходимо выявление факторов, на фоне которых ферротерапия приобретает агрессивные эффекты.

3. Остается актуальной разработка методов, позволяющих снизить частоту геморрагических и гнойно-воспалительных осложнений, тех двух 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.

Поиску решений на поставленные вопросы и посвящена данная работа.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн работы

Для решения поставленных задач проведено продольное ретроспективное обследование 3605 женщин и динамическое проспективное обследование 142 пациенток.

Исследование проводилось в несколько этапов (Рис.1).

На **I этапе** нашей работы, с целью определения значимости анемии как фактора риска осложненного течения беременности, исходов родов и оценки эффективности ферротерапии у беременных с анемией, проведено ретроспективное исследование методом сплошной выборки архивных материалов историй родов, статистических журналов и отчетов родильного отделения МУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Ю.Я. Гордеева» за период с 2008 по 2011 год.

Ретроспективная группа пациенток в зависимости от минимального снижения уровня гемоглобина во время беременности была разделена на две подгруппы:

I подгруппу составили 606 беременных, у которых уровень гемоглобина за весь период гестации не снижался менее 110 г/л – **Контрольная группа**.

II подгруппа женщин состояла из 2999 беременных, которым в течении беременности был поставлен диагноз: «анемия» – **Основная группа**.

Пациентки основной группы в зависимости от тяжести анемии, согласно критериям ВОЗ были разделены на три подгруппы:

I подгруппа – пациентки с легкой степенью анемии (n = 2450);

II подгруппа – пациентки с анемией средней степени тяжести (n = 497);

III подгруппа – пациентки с анемией тяжелой степени (n = 52).

II этапом исследования (с 2011 по 2012 год) являлось изучение зависимости характера изменений тканевого дыхания от уровня гемоглобина, а также особенностей 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 – проспективное исследование.

Данный этап был реализован на **группе проспективного исследования – «А»**, включавшую 117 пациенток.

Так же как и пациентки ретроспективной группы, все женщины группы проспективного исследования 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:

I подгруппа – пациентки с легкой степенью анемии ($n = 40$);

II подгруппа – пациентки с анемией средней степени тяжести ($n = 40$);

III подгруппа – пациентки с анемией тяжелой степени ($n = 12$).

III этапом работы (с 2012 по май 2013 года) явилась 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.

Оценка эффективности разработанного метода осуществлялась путем сравнения результатов лечения проспективной группы «В» с исходами пациенток с выраженной анемией группы проспективного исследования «А».

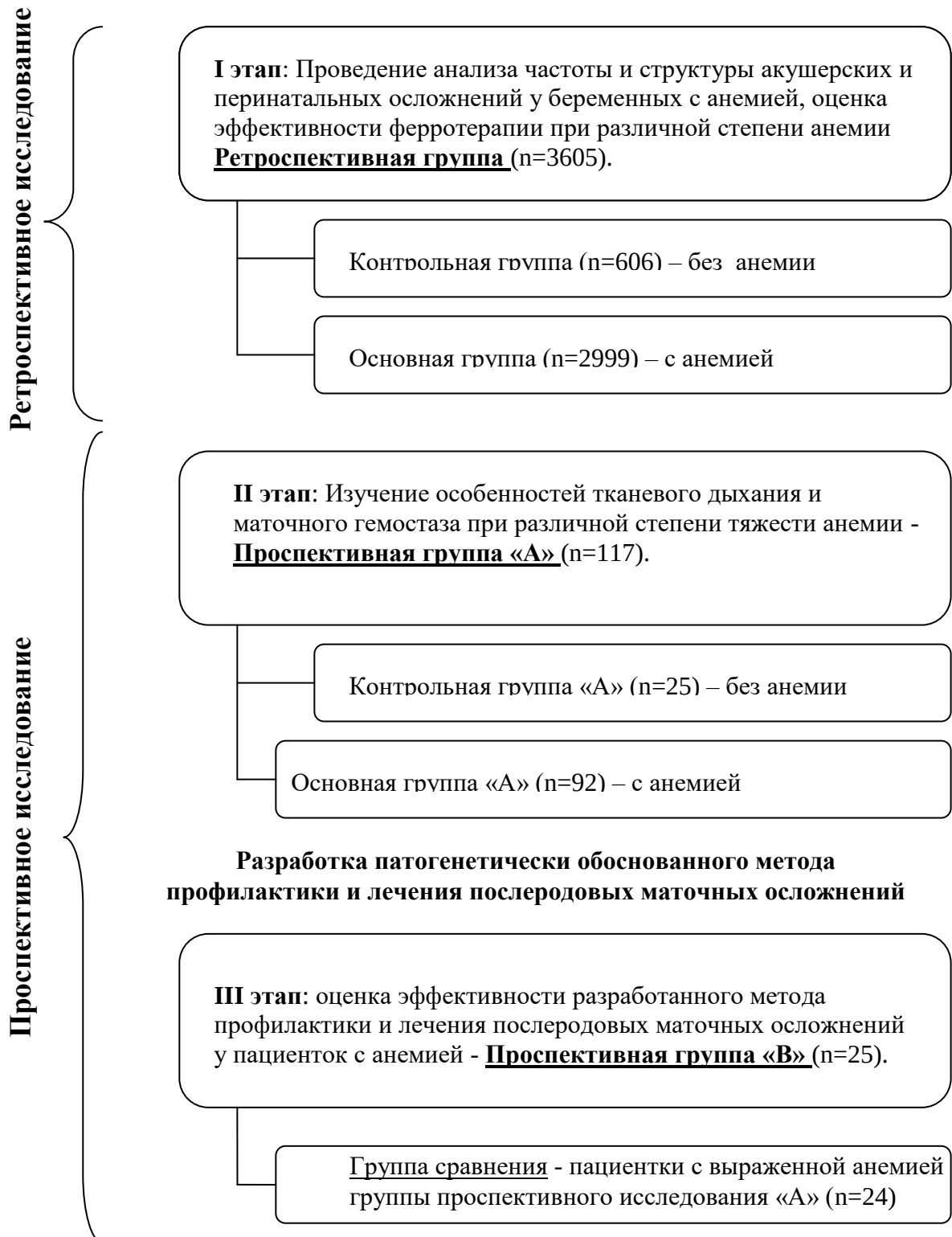


Рис. 1. Дизайн исследования

Критериями включения в проспективное исследование были:

- ✓ Диагноз – беременность;
- ✓ Диагноз – анемия;
- ✓ Самопроизвольные роды.

Критериями не включения являлись:

- ✓ Оперативное родоразрешение;
- ✓ Патологическая послеродовая кровопотеря травматического генеза.

Критериями исключения из исследования приняты:

- ✓ Отказ пациенток от участия в исследовании;
- ✓ Наличие анемии до беременности;
- ✓ Заболевания системы крови;
- ✓ Наличие хронической соматической патологии в стадии суб- и декомпенсации.

2.2. Общая характеристика больных

Для решения поставленных задач обследована 631 пациентка, беременность которых не осложнилась анемией и 3116 пациенток с анемией различной степени тяжести.

В работе использована классификация анемии у беременных, разработанная экспертами ВОЗ (2001):

- Анемия легкой степени тяжести – концентрация Hb в крови 100 - 109 г/л;
- Умеренно выраженная анемия – концентрация Hb в крови 80 - 99 г/л;
- Тяжелая анемия – концентрация Hb в крови менее 80 г/л.

Среднее значение гемоглобина в исследуемых группах распределились следующим образом ($M \pm \sigma$):

В контрольных группах – $114,64 \pm 5,31$ г/л;

В группах с анемией легкой степени – $99,12 \pm 5,99$ г/л;

В группах со среднетяжелой анемией – $85,46 \pm 2,50$ г/л;

В группах с анемией тяжелой степени – $71,33 \pm 5,45$ г/л.

Сроки беременности, при которых впервые выявлена анемия представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сроки выявления анемии в исследуемых подгруппах

Группы	Ретроспективная группа (n = 2999)			Проспективная группа «А»+«В» (n = 117)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 57)	III (n = 20)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Триместр беременности						
I триместр	179/7,31	48/9,66	5/9,61	3/7,50	6/10,53	2/10,00
II триместр	1103/45,02	200/40,24	26/50,00	18/45,00	22/38,59	10/50,00
III триместр	1168/47,67	249/50,10	21/40,39	19/47,50	29/50,88	8/40,00

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе

По данным таблицы 1 легкая степень анемии с одинаковой частотой выявлялась во втором и третьем триместре, анемия средней степени тяжести наиболее часто (в половине случаев) впервые диагностировалась после 30 недель беременности, тяжелая анемия чаще впервые фиксировалась уже после 20 недели гестации и в 10% после 12 недели. Сроки выявления анемии в ретроспективной и проспективной группах не отличались ($p > 0,05$).

В таблице 2 представлены сведения о продолжительности анемии в обследуемых группах.

Таблица 2

Продолжительность анемии обследуемых пациенток

Группы	Ретроспективная группа (n = 2999)			Проспективная группа «А»+«В» (n = 117)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 57)	III (n = 20)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Продолж-ть анемии						
< 2 недель	1236/50,45	164/32,99	5/9,62	19/47,50	19/33,33	2/10,00
2-4 недели	853/34,82	148/29,78	17/32,69	13/32,50	17/29,82	6/30,00
> 4 недель	361/14,73	185/37,23	30/57,69	8/20,0	21/36,85	12/60,00

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе

Таблица 2 показывает, что чем тяжелее анемия, тем дольше требуется время для ее коррекции. Так, если анемия легкой степени тяжести чаще наблюдалась не более 2 недель, то тяжелая анемия продолжалась 4 недели и более. Межгрупповых достоверных различий по продолжительности течения анемии также выявлено не было ($p > 0,05$).

Средний возраст женщин составил 26 лет (от 16 лет до 41 года). Ретроспективные и проспективные группы обследования по возрасту были сопоставимы, при этом большинство женщин находились в возрастной группе 20-29 лет.

Распределение женщин по возрасту в изучаемых группах представлено в таблице 3.

Таблица 3

Возрастной состав обследованных женщин

Группы	Ретроспективная группа				Проспективная группа «А» + «В»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 117)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Возраст								
16-18	11	1,82	49	1,63	1	4,0	2	1,71
19-20	202	33,33	1012	33,75	8	32,00	40	34,19
21-30	268	44,23	1327	44,25	11	44,00	51	43,58
31-35	67	11,05	316	10,54	3	12,00	14	11,97
36- 41	58	9,57	295	9,83	2	8,00	10	8,55
Всего	606	100	2999	100	25	100	117	100
Средний возраст ($M \pm \sigma$)	26,3 $\pm$ 2,1		25,7 $\pm$ 2,2		26,5 $\pm$ 1,8		26,7 $\pm$ 1,6	

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе

Как видно из таблицы 3 достоверных различий по возрасту между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В таблице 4 представлен возраст пациенток в зависимости от тяжести анемии.

Возраст пациенток в зависимости от тяжести анемии

Группы	Ретроспективная группа (n = 2999)			Проспективная группа «А»+«В» (n = 117)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 57)	III (n = 20)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Возраст						
16-18	41/1,67	6/1,21	2/3,84	0/0	1/1,75	1/5,00
19-20	848/34,61	141/28,37	23/44,24	13/32,50	20/35,09	7/35,00
21-30	1065/43,47	247/49,69	15/28,84	19/47,50	24/42,11	8/40,00
31-35	254/10,36	52/10,46	10/19,24	5/12,50	7/12,28	2/10,00
36- 41	242/9,88	51/10,26	2/3,84	3/7,50	5/8,77	2/10,00
Всего	2450/100	497/100	52/100	40/100	57/100	20/100
Средний возраст (M ± σ)	25,7 ± 2,2	24,5 ± 1,8	27,2 ± 1,4	26,1±1,8	25,3±2,1	26,9±1,1

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе

Согласно результатам анализа зависимости тяжести анемии у беременных от возраста, было выявлено увеличение процента пациенток в возрасте 16 – 18 лет и 36 – 41 лет в подгруппах с выраженной анемией. Вместе с тем, средний возраст в подгруппах достоверно не отличался ($p > 0,05$).

В таблице 5 приведена частота и структура экстрагенитальной патологии в обследуемых группах. Как видно из таблицы во всех группах женщин отмечается одинаково высокая частота эндокринопатий (ожирения, заболеваний щитовидной железы и сердечно-сосудистой патологии ($p > 0,05$)).

Проведенный анализ по частоте экстрагенитальной патологии в основных и контрольных группах достоверных различий не выявил. Однако следует отметить, что частота встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), нейроциркуляторной дистонии (НЦД), сахарного диабета и хронического пиелонефрита в группе пациенток с тяжелой анемией было достоверно выше, по сравнению с показателями группы контроля. Патология ЖКТ в III подгруппе встречалась в 23,61% случаев ($n = 17$), НЦД – в 48,61% ($n = 35$), сахарный диабет – в 6,94% ($n = 5$) и хронический пиелонефрит – в 12,5% случаев ($n = 9$) ($p < 0,01$).

Таблица 5

Частота и структура экстрагенитальной патологии в обследуемых группах

Группы	Ретроспективная группа				Проспективная группа «А»+«В»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 117)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология								
Хронический тонзиллит	18	2,97	87	2,90	1	4,00	5	4,27
Заболевания органов дыхания	12	1,98	48	1,60	0	0	2	1,71
Заболевания органов ЖКТ	74	12,21	429	14,30	3	12	16	13,67
Сахарный диабет	7	1,15	43	1,43	0	0	2	1,71
Патология щитовидной железы	122	20,13	611	20,37	5	20,00	25	21,36
Нарушение жирового обмена	143	23,59	752	25,08	5	20,00	24	20,51
Пороки сердца	3	0,49	7	0,23	0	0	0	0
Артериальная гипертензия	58	9,57	318	10,60	3	12,00	12	10,25
НЦД	153	25,24	746	24,87	6	24,00	28	23,93
Хронический пиелонефрит	27	4,45	138	4,60	0	0	6	5,12
Хронический гломерулонефрит	4	0,66	24	0,80	0	0	0	0

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе

Средний возраст менархе в группах обследуемых был примерно одинаков и в среднем составил $12,2 \pm 2,3$ года. При анализе гинекологических заболеваний (табл.6) достоверных межгрупповых и межподгрупповых различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ генеративной функции показал, что большинство из обследованных женщин обеих групп являлись первородящими. В анамнезе у повторнобеременных первородящих в основном имели место искусственные аборты. Повторные роды предстояли в основных группах – 23,1%, в контрольных – 42,6%. Соотношение первородящих и повторнородящих представлено в таблице

7. Межподгрупповой разницы в группах статистически выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 6

Частота и структура гинекологических заболеваний в обследуемых группах

Группы	Ретроспективная группа				Проспективная группа «А»+«В»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 117)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология								
Эрозия шейки матки	124	20,46	627	20,91	5	20,00	26	22,22
Воспалительные заболевания половых органов	136	22,44	683	22,77	5	20,00	27	23,07
Дисфункция яичников	25	4,13	134	4,46	1	4,00	6	5,12
Кисты и кистомы яичников	6	0,99	38	1,26	0	0	2	1,71
Миома матки	17	2,81	96	3,20	0	0	3	2,56
Внематочная беременность	4	0,66	24	0,80	0	0	1	0,85

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе

Таблица 7

Соотношение первородящих и повторнородящих в обследуемых группах

Характеристика пациенток	Ретроспективная группа				Проспективная группа «А»+«В»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 117)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Первобеременные	204	33,7	1022	34,1	9	36,0	40	34,2
Повторнобеременные, первородящие	243	40,0	1287	42,9	10	40,0	48	41,0
Повторнородящие	159	26,3	690	23,0	6	24,0	29	24,8
Всего	606	100	2999	100	25	100	117	100

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе

Данные об острых и обострение хронических заболеваниях во время беременности представлены в таблице 8.

Таблица 8

Заболевания во время беременности в обследуемых группах

Группы	Ретроспективная группа				Перспективная группа «А»+«В»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 117)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Патология								
ОРВИ	97	16,00	488	16,27	3	12,00	20	17,09
Пневмония	1	0,16	9	0,30	0	0	0	0
Гестационный диабет	4	0,66	22	0,73	0	0	1	0,85
Гестационный пиелонефрит	4	0,66	26	0,86	0	0	1	0,85
Обострение хронического пиелонефрита	5	0,83	27	0,90	0	0	1	0,85
Обострение хронического панкреатита	6	0,66	39	1,30	0	0	2	1,73
Обострение хронического гастрита	5	0,83	28	0,93	0	0	2	1,73

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе

Данные таблицы 8 показывают на сопоставимость групп по анализируемому признаку.

Анализ зависимости частоты и структуры заболеваний во время беременности от тяжести анемии показал, что с нарастанием тяжести анемии увеличивается частота инфекционных заболеваний, гестационного диабета, гестационного пиелонефрита и обострения хронических заболеваний ЖКТ (Табл. 9).

Изученные нами данные о средней кровопотере и её структуры по группам представлены в таблице 10. В анализ зависимости объема кровопотери от наличия и тяжести анемии пациентки перспективной группы «В» не включались, поскольку среднее значение объема послеродовой кровопотери у данной группы пациенток было достоверно ниже, чем в перспективной группе «А». Из таблицы видно, что у больных контрольной группы объём средней кровопотери достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группах беременных с анемией.

Таблица 9

Частота заболеваемости во время беременности в зависимости от тяжести анемии

Группы	Ретроспективная группа (n = 2999)			Проспективная группа «А»+«В» (n = 117)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 57)	III (n = 20)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Патология						
ОРВИ	386/15,75	83/16,70	19/36,53	5/12,5	8/14,03	7/35,00
Пневмония	5/0,20	2/0,40	2/3,84	0/0	0/0	0/0
Гестационный диабет	12/0,49	6/1,21	4/7,69	0/0	0/0	1/5,00
Гестационный пиелонефрит	13/0,53	8/1,61	5/9,61	0/0	0/0	1/5,00
Обострение хронического пиелонефрита	14/0,57	8/1,61	5/9,61	0/0	0/0	1/5,00
Обострение хронического панкреатита	24/0,98	11/2,21	4/7,69	0/0	1/1,75	1/5,00
Обострение хронического гастрита	16/0,65	9/1,81	3/5,77	0/0	1/1,75	1/5,00

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе

При этом у пациенток основной группы отмечено достоверное увеличение среднего объема кровопотери при нарастании тяжести анемии (Табл. 11).

Таблица 10

Объемы средней кровопотери при родоразрешении пациенток обследуемых групп

Группы	Ретроспективная группа				Проспективная группа «А»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 92)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кровопотеря								
100-249 мл	549	90,59	2110	70,36	23	92,0	48	52,17
250-449 мл	52	8,58	807	26,91	2	8,0	32	34,78
450-549 мл	3	0,49	65	2,17	0	0	7	7,61
550-800 мл	2	0,33	14	0,47	0	0	4	4,35
801-1000 мл	1	0,16	2	0,06	0	0	0	0
Более 1000 мл	1	0,16	2	0,06	0	0	0	0
Средняя кровопотеря, мл	248,5 ± 84,48		286,9 ± 62,43		209,6 ± 44,95		266,3 ± 105,58	

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе; средняя кровопотеря представлена в виде средней и стандартного отклонения.

Таблица 11

Объемы средней кровопотери в зависимости от тяжести анемии

Группы	Ретроспективная группа (n = 2999)			Проспективная группа «А» (n = 92)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 40)	III (n = 12)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Кровопотеря						
100-249 мл	1874/76,49	231/46,48	5/9,61	28/70,00	19/47,50	1/8,33
250-449 мл	559/22,81	223/44,87	25/48,08	12/30,0	18/45,00	6/50,00
450-549 мл	12/0,49	37/7,44	16/30,77	0/0	3/7,50	2/16,67
550-800 мл	3/0,12	5/1,00	6/11,54	0/0	0/0	3/25,0
801-1000 мл	1/0,04	0/0	1/1,92	0/0	0/0	0/0
Более 1000 мл	1/0,04	1/0,20	0/0	0/0	0/0	0/0
Средняя кровопотеря	216,5± 40,84	273,5± 78,64	423,9± 97,87	220,8± 46,92	268,2± 87,86	415,0± 162,28

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе; средняя кровопотеря представлена в виде средней и стандартного отклонения

Увеличение объема послеродовой кровопотери привело к увеличению оперативных вмешательств. Хотя достоверных межгрупповых различий между пациентками основной и контрольной группы выявлено не было (Табл. 12), анализ зависимости частоты оперативных вмешательств от степени тяжести анемии показал высокую достоверную разницу между подгруппами (Табл. 13). Отсутствие оперативных вмешательств в проспективной группе обусловлено лишь малой выборкой.

Таблица 12

Оперативные вмешательства в раннем послеродовом и интраоперационном периодах, осложнившихся кровотечением

Объем вмешательства	Ретроспективная группа				Перспективная группа «А»+«В»			
	Контрольная (n = 606)		Основная (n = 2999)		Контрольная (n = 25)		Основная (n = 117)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ручное отделение плаценты и выделение последа	14	2,31	73	2,43	0	0	3	2,56
Инструментальное выскабливание матки	5	0,83	27	0,90	0	0	0	0
Гистерэктомия	1	0,16	4	0,13	0	0	0	0
Количество операций на одну женщину	1,5	0,25	1,8	0,60	0	0	0	0

Примечание: Абс. – абсолютное число пациенток в группе, % - отношение к общему числу женщин в группе

Таблица 13

Частота и структура оперативных вмешательств в зависимости от тяжести анемии

Объем вмешательства	Ретроспективная группа (n = 2999)			Перспективная группа «А»+«В» (n = 117)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 57)	III (n = 20)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
Ручное отделение плаценты и выделение последа	48/1,96	18/3,62	4/7,69	0/0	3/5,26	1/5,00
Инструментальное выскабливание матки	16/0,65	8/1,61	3/5,77	0/0	0/0	0/0
Гистерэктомия	2/0,08	1/0,20	1/1,92	0/0	0/0	0/0
Количество операций на одну женщину	1,2/0,05	1,5/0,30	2/3,84	0/0	3/5,26	1/5,00

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе

Все пациентки ретроспективной и проспективной группы при развитии патологического течения беременности и родов получали стандартную терапию. В качестве ферротерапии использовались энтеральные и парентеральные формы

препарата Fe^{+3} – Феррум-лек (Lek d.d., Словения) в дозировке 100-300 мг/сут. В группе проспективного анализа «В» дополнительно был применен разработанный немедикаментозный метод профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений.

Таким образом, группы являлись сопоставимыми по возрасту пациенток, срокам гестационного периода, частоте и структуре сопутствующей соматической, гинекологической и акушерской патологии, срокам оперативного вмешательства и характеру проводимого лечения ($p > 0,05$). Группы различались лишь по частоте инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности и объему послеоперационной кровопотери.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методы клинических исследований

Диагностику анемии у беременных проводили на основании жалоб, объективного осмотра и лабораторных данных.

При осмотре особое внимание уделяли жалобам на слабость, головокружение, одышку при физической нагрузке. Учитывались сроки беременности, при которых появились симптомы, продолжительность их существования. Из данных анамнеза выясняли ранее перенесенные заболевания.

Из объективных данных фиксировали температуру тела, цвет кожного покрова, частоту пульса и дыхания, артериальное давление, диурез.

В тех случаях, когда перечисленные симптомы относились к проявлениям сопутствующих заболеваний, они не учитывались.

В таблице 14 представлены выявленные субъективные и объективные признаки анемии.

Клинические симптомы анемии в обследуемых группах

Симптомы	Ретроспективная группа (n = 2999)			Проспективная группа «А»+«В» (n = 117)		
	I (n=2450)	II (n = 497)	III (n = 52)	I (n = 40)	II (n = 57)	III (n = 20)
	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %	n / %
<i>Субъективные</i>						
Общая слабость	0/0	116/23,34	43/82,69	0/0	12/21,05	16/80,00
Головокружение	0/0	48/9,66	34/65,38	0/0	6/10,53	13/65,00
Одышка	0/0	12/2,41	22/42,31	0/0	1/1,75	9/45,00
<i>Объективные</i>						
Бледность кожи	0/0	51/10,26	47/90,38	0/0	5/8,77	17/85,00
Тахикардия	0/0	42/8,45	37/71,15	0/0	4/7,02	14/70
Бледность слизистых	0/0	34/6,84	35/67,31	0/0	3/5,26	12/60

Примечание: n – абсолютное число пациенток в подгруппе, % - отношение к общему числу женщин в подгруппе

Как видно из таблицы 14, пациентки с анемией легкой степени не имели характерного симптомокомплекса, характеризующего анемию как «болезнь». При анемии средней степени тяжести ведущим симптомом являлась общая слабость, объективные симптомы анемии выявлялись не более чем в 10% случаев. Снижение уровня гемоглобина менее 80 г/л приводило к появлению симптомов в 80% наблюдений.

При осмотре также обращали внимание на телосложение, состояние молочных желез, степень развития подкожной жировой клетчатки, наличие отеков, состояние кожи и слизистой, костно-мышечной, сердечно-сосудистой, эндокринной и нервной систем, органов дыхания, пищеварения, мочевого выделения.

Для оценки массы тела был использован индекс массы тела (ИМТ), рассчитываемый как отношение массы тела (в килограммах) к росту (в метрах), возведенному в квадрат. Согласно критериям ВОЗ (1997), у женщин репродуктивного возраста при ИМТ равном 25,0–29,9 кг/м² диагностировали предожирение, при ИМТ равном 30,0–34,9 кг/м² – ожирение I степени, при ИМТ

35,0–39,9 кг/м² – ожирение II степени, а при ИМТ равным и более 40 кг/м² – ожирение III степени.

Гинекологическое и акушерское исследования.

Определяли характер развития женских половых органов: тип и характер оволосения, развитость больших и малых половых губ, состояние шейки матки, высоту стояния дна матки, окружность живота, положение плода и предлежащей части, наличие или отсутствие двигательной активности, сердцебиения плода. Для оценки степени «зрелости» шейки матки использовали видоизменённую схему Е.Н. Вичор (1964). При влагалищном исследовании в балльной системе определялись: длина, консистенция, позиция шейки матки, степень проходимости шеечного канала. Суммируя баллы, судили о степени «зрелости» шейки матки. 0-4 балла соответствовали «незрелой» шейке матки; 5-8 – недостаточно «зрелой»; 9-12 – «зрелой».

2.3.2. Функциональные методы исследования

Гемодинамические показатели мониторировались с помощью отечественного прикроватного монитора «Тринитрон». Определялись: систолическое, диастолическое и среднединамическое артериальное давление, частота сердечных сокращений и сатурация кислорода в крови. Учитывали почасовой и суточный диурез.

Специальные методы исследования

Всем беременным проводили ультразвуковое сканирование маточно-фетоплацентарных структур аппаратами «Siemens Sonoline 450», «Logic 100» и ультразвуковым сканером «НУТАСНІ ЕUB – 5500»).

С помощью ультразвуковой сонографии определяли фетометрические показатели, положение плода, толщину, диаметр и локализацию плаценты. Особое внимание уделяли анализу структурности плаценты, определяемой по Р.А.Т. Grannum и соавт. (1979) (табл.15).

Ультразвуковая доплерофлоуметрия маточного кровотока проводилась в дуплексном режиме с использованием секторальных механических датчиков с частотой 3,5 МГц, работающих по принципу дуплекс системы, позволяющей

одновременно получать цветное картирование самого сосуда в двухкамерной проекции и доплеровские кривые скоростей кровотока (КСК) в нём. В ходе исследования анализировали только уголнезависимые параметры: максимальную систолическую скорость кровотока (МССК) и конечную диастолическую скорость кровотока (МДСК) с последующим расчётом:

Индекса резистентности (ИР) по формуле, предложенной L. Pourselot's и соавт. (1974):

$$\text{ИР} = \frac{\text{МССК} - \text{МДСК}}{\text{МССК}}$$

Таблица 15

Ультразвуковое исследование структуры плаценты в зависимости от степени возрастных изменений (Р.А.Т. Grannum et al., 1979)

Часть плаценты	Степень изменений			
	0	I	II	III
Хориальная пластина	Прямая и хорошо очерченная	Слегка волнистая	С углублениями, не доходящими до базальной линии	Углубления до базальной линии
Паренхима	Гомогенная	Небольшое число рассеянных областей	Линейные эхогенные плотности (точкообразные)	Округлые плотности с разрежениями в центре; большие неправильной формы плотности, которые бросают акустическую тень
Базальная часть	Не выделяется	Не выделяется	Линейное расположение небольших эхогенных областей	Большие и отчасти сливные эхогенные области, которые могут отбросить акустическую тень

Для оценки внутриутробного состояния плода в III триместре беременности проводилось кардиотокографическое исследование на аппарате «Sonicfid TEAM» (UK).

Наружная гистерография. Функциональное состояние матки изучалось методом наружной гистерографии, принцип которого заключается в получении гистерограмм, отражающих сократительную деятельность матки. Для регистрации сокращений матки были использованы кардиотокографы «Sonicfid TEAM» (UK) и «Fetaigard – 2000» (фирма «Analogic», США). Запись осуществляли в течение 20 мин в положении женщины на спине. В качестве преобразователя состояния матки использовался датчик с тензометрическим сопротивлением, позволяющий механические импульсы матки преобразовывать в электрические сигналы, которые после усиления регистрировались в виде кривой изображения волн сокращения матки на движущейся со скоростью 1 см/мин бумажной ленте. Обработка гистерограмм проводилась методом качественного и количественного анализа. Учитывалась частота, амплитуда и длительность отдельных сокращений. Гистерограммы оценивались математическим методом, разработанным А.З. Хасиным (1971). В результате количественной оценки механо-гистерограмм определялась интенсивность ритмических сокращений матки по формуле:

$$E = \frac{K \Sigma A \times T}{T}$$

E - эффективность сократительной деятельности матки (в усл.ед.)

Σ - математический знак суммы

A - величина амплитуда единичного сокращения (мм рт ст.)

T - длительность единичного сокращения (сек)

K - коэффициент (определяется калибровкой)

t - время анализируемого процесса (1200 сек).

Исследование микроциркуляции и тканевого дыхания.

Оценка состояния микроциркуляции осуществлялась методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Нами использовался отечественный комплекс многофункциональной лазерной диагностики «ЛАКК-М» (НПО «Лазма»). В ходе исследования регистрировался и рассчитывался показатель микроциркуляции (ПМ) в перфузионных единицах (пф.ед.)

Методом оптической тканевой оксиметрии (ОТО) оценивали сатурацию SO_2 крови в микроциркуляторном русле, то есть смешанной крови. Этим же методом оценивали относительный объем фракции эритроцитов Vr в области исследования, около $- 5 \text{ мм}^3$.

Рассчитывали комплексные показатели микроциркуляции крови:

Индекс перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке:

$S_m = SO_2 / M$, где:

SO_2 – сатурация микрокровотока;

M – среднее значение перфузии.

Индекс удельного потребления кислорода в ткани:

$U = SpO_2 / SO_2$, где:

SpO_2 – сатурация артериальной крови (определяется пульсоксиметром);

SO_2 – сатурация микрокровотока.

Методом лазерной флуоресцентной диагностики определяли содержание ферментов окислительного метаболизма: NADF, липофусцина, порфиринов, флавинов. Учитывали максимальное значение флуоресценции ферментов (A) и коэффициент флуоресцентной контрастности биоткани (K).

Транспорт кислорода в микроциркуляторном русле и его потребление тканью оценивалось комплексной характеристикой – эффективностью кислородного обмена (ЭКО), которая равна произведению показателя микроциркуляции (среднее значение перфузии M) на индекс удельного потребления кислорода и на флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК) ферментов, участвующих в дыхательной цепи:

$\text{ЭКО} = M \times U \times \text{ФПК}$, где:

M – среднее значение перфузии;

U – индекс удельного потребления кислорода в ткани;

ФПК – флуоресцентный показатель потребления кислорода

$\text{ФПК} = \text{Анадн} / \text{Афд}$, где:

Анадн – амплитуда излучения флуоресценции восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотида;

Афд – амплитуда излучения флуоресценции окисленных флавопротеидов.

2.3.3. Лабораторные методы исследования

Общелабораторные исследования крови и мочи проводились по рутинным методикам.

Общий анализ крови выполнялся на гематоанализаторе «HemaLite 1270».

Определялись следующие показатели:

HGB – гемоглобин, в г/л;

RBC – эритроциты, $10^{12}/\text{л}$;

HCT – гематокрит, в %;

MCV – средний объем эритроцита, в фл.;

MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, в пг;

MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, в г/л;

PLT – тромбоциты, $10^9/\text{л}$;

WBC – лейкоциты, $10^9/\text{л}$.

С целью оценки эндогенной интоксикации рассчитывали лейкоцитарный индекс интоксикации по Я.Я. Кальф-Калифу (1941) и уровень метаболитов средней молекулярной массы (МСМ).

$\text{ЛИИ} = [(4\text{МИ} + 3\text{ЮН} + 2\text{П} + \text{С}) \times (\text{ПК} + 1)] / [(\text{ЛФ} + \text{МН}) \times (\text{Э} + 1)]$, где:

МИ – количество миелоцитов, в %;

ЮН – количество юных форм нейтрофилов, в %;

П – количество палочкоядерных нейтрофилов, в %;

С – количество сегментоядерных форм нейтрофилов, в %;

ПК – количество плазматических клеток, в %;

ЛФ – количество лимфоцитов, в %;

МН – количество моноцитов, в %;

Э – количество эозинофилов, в %;

Метод определения уровня железодефицита

Уровень сывороточного железа (Fz) определяли колориметрическим методом с бетафенантролином и использованием реактивов фирмы «La Chema».

Методы исследования системы гемостаза.

а) биохимические методы:

исследование системы гемостаза у обследованных женщин производилось с помощью следующих тестов: определение концентрации фибриногена в плазме по методу Р.А. Рутберг; активированного частичного тромбопластинового времени по методу З.С. Баркагана; времени рекальцификации плазмы по методу Bergerhof и Roka; протромбинового индекса методом Quick в модификации В.Н. Туголукова; времени лизиса эуглобиновых фракций методом «экспресс-Коваржик» в модификации А.Р. Архипова и Г.Ф. Ерёмина; концентрации в плазме растворимых комплексов мономеров фибрина с помощью фенантролинового теста по А.П. Момот и соавт.; концентрации гепарина по Raby. Исследование тромбоцитарного звена системы гемостаза производилось с помощью определения количества тромбоцитов в камере Горяева и оценки агрегации тромбоцитов при стимуляции АДФ фотометрическим методом с графической регистрацией процесса по Born на приборе агрегометре Biola ltd. (РФ).

б) методы исследования тканевых факторов гемостаза.

Влияние на процессы коагуляции тканевых факторов плаценты мы определяли исследованием экстрактов плаценты (ЭП). ЭП готовились непосредственно сразу после рождения последа по методу, описанному В.П. Скипетровым (1969). Кусочек плаценты, включающий все слои, забирался сразу после её выделения, тщательно отмывался от крови, высушивался фильтровальной бумагой до «сухо-воздушного» состояния и взвешивался. Затем мелко измельчался ножницами, заливался десятикратным (по отношению к

весу) объемом физиологического раствора и тщательно растирался в ступе в течение 20 мин до гомогенной массы. Полученная суспензия центрифугировалась при 1500 об/мин в течение 10 мин, затем надосадочная жидкость сливалась и сразу же использовалась для изучения влияния её на свертывающие свойства крови. При этом сама надосадочная жидкость считалась первым разведением ЭП (1:10), далее готовились разведения до 1:105. Гемокоагуляционная активность разведений ЭП определялась по влиянию их на время рекальцификации плазмы и толерантность плазмы к гепарину. Кроме того, нами использовались для оценки активности тканевых факторов гемостаза пробирочные методы определения гемокоагуляционных свойств околоплодных вод и времени свертывания крови, вытекающей из матки вслед за выделившимся последом.

Методы определения величины кровопотери.

Величина кровопотери определялась путем тщательного сбора всей крови, выделившейся из родовых путей женщины, и её измерение в мерных сосудах, а также методом взвешивания смоченного кровью белья и салфеток с использованием формулы расчета объема кровопотери (ОК):

Формула М.А. Либова:

$$ОК = \frac{\text{Вес белья, смоченного кровью}}{2} + К, \text{ где}$$

К = 15% веса смоченного кровью белья (кровопотеря до 1000 мл);

К = 30% веса смоченного кровью белья (кровопотеря до 2000 мл);

К = 45% веса смоченного кровью белья (кровопотеря 2000-4000 мл).

2.3.4. Методы статистического анализа

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 интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$), где Me – медиана, $Q1-1$ (25%) квартиль, $Q3-3$ (75%) квартиль). При оценке значимости различий между двумя группами количественных показателей использовали 2 тип критерия Стьюдента для равных дисперсий и 3 тип для двухвыборочного теста с неравными дисперсиями. Оценку вероятности равенства дисперсий производили 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 (с поправкой Йтеса - df). Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмана (r_s), между качественными – коэффициента ассоциации Юла (K_a). Отношение шансов (OR) рассчитано с помощью многофакторной логической регрессии. При оценке динамики показателей в процессе лечения применяли критерий Стьюдента, для парных – критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С АНЕМИЕЙ

3.1. Значение анемии в реализации акушерской и перинатальной патологии

Для реализации первой задачи 3605 пациенток ретроспективной группы были разделены на две группы: в первую вошли пациентки, у которых в течение беременности выставлялся диагноз «анемия» ($n=2999$), во вторую – пациентки с нормальным уровнем гемоглобина ($n=606$). В зависимости от максимально низкого уровня гемоглобина в течение беременности, пациентки первой группы были разделены на 3 подгруппы: I подгруппа ($n=2450$) – пациентки с легкой степенью анемии, II подгруппа ($n=497$) – с анемией средней степени тяжести и III подгруппа ($n=52$) – с тяжелой степенью анемии.

Осложнения беременности у обследованных пациенток ($n=3605$) представлены в таблице 16. Согласно данным этой таблицы, только анемия тяжелой степени является фактором риска развития осложненных исходов. Так, анемия тяжелой степени увеличивала риск угрозы преждевременных родов – $OR = 5,36$ (CI: 2,92-9,85), $F = 0,000$, $\chi^2 = 34,82$; хронической внутриутробной гипоксии плода (ХВГП) – 1,44 (CI: 1,23-1,79), $F = 0,000$, $\chi^2 = 10,36$; фетоплацентарной недостаточности (ФПН) – $OR = 31,51$ (CI: 16,06-61,81), $F = 0,000$, $\chi^2 = 181,11$.

Умеренное снижение гемоглобина, напротив снижало частоту осложненного течения беременности. Так риск угрозы преждевременных родов при анемии составлял 0,66 (CI: 0,5-0,88), $F = 0,005$, $\chi^2 = 8,21$; OR для ХВГП соответствовал 0,38 (CI: 0,31-0,48), $F = 0,000$, $\chi^2 = 72,74$; OR для развития преэклампсии средней степени тяжести – 0,32 (CI: 0,19-0,54), $F = 0,000$, $\chi^2 = 20,77$; для тяжелой преэклампсии – $OR = 0,07$ (CI: 0,03-0,17), $F = 0,000$, $\chi^2 = 58,5$; для преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – $OR = 0,32$ (CI: 0,16-0,65), $F = 0,002$, $\chi^2 = 11,27$; для ФПН – $OR = 0,41$ (CI: 0,28-0,59), $F = 0,000$, $\chi^2 = 23,86$; для острого тромбоза вен нижних конечностей – OR составил 0,27 (CI: 0,06-1,2), $F = 0,097$, $\chi^2 = 3,4$.

Осложнения беременности (N / %) обследуемых женщин

Осложнение	Группы Без анемии N / %	Группа пациенток с анемией		
		I подгруппа N / %	II подгруппа N / %	III подгруппа N / %
Угроза преждевременных родов	68 / 11,22	135 / 5,51	75 / 15,09	21 / 40,38
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	504 / 83,16	1675 / 68,36	238 / 47,88	52 / 100
Гестационная гипертензия	67 / 11,05	276 / 11,26	32 / 6,43	2 / 3,84
Преэклампсия средней степени	24 / 3,96	33 / 1,34	2 / 0,40	4 / 7,69
Преэклампсия тяжелой степени	18 / 2,97	6 / 0,24	0 / 0	0 / 0
Эклампсия	1 / 0,16	0 / 0	0 / 0	0 / 0
ПОНРП	13 / 2,14	19 / 0,77	2 / 0,40	0 / 0
Фетоплацентарная недостаточность	44 / 7,26	64 / 2,61	29 / 5,83	37 / 71,15
Несвоевременное излитие околоплодных вод	34 / 5,61	185 / 7,55	24 / 4,32	4 / 7,69
Острый тромбоз вен нижних конечностей	3 / 0,49	4 / 0,16	0 / 0	0 / 0

Примечание: N – абсолютное количество пациенток с осложнением, % - по отношению к числу пациенток в подгруппе

Отсутствие тяжелой преэклампсии, эклампсии и ПОНРП в подгруппе беременных с тяжелой степенью анемии, возможно связано 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 родоразreshалась путем операции кесарева.

Риск гестационной гипертензии (OR - 0,93 (CI: 0,7-1,23), F = 0,610, $\chi^2 = 0,28$), несвоевременного излития околоплодных вод (OR - 1,29 (CI: 0,89-1,87), F = 0,216, $\chi^2 = 1,76$) в группах не различался.

Результаты течения родов и послеродового периода у рожениц представлены в табл. 16 и 17, также свидетельствовали о различиях в частоте

встречаемости осложнений, детерминированных признаком – степень тяжести анемии.

При анализе частоты осложненных исходов родов, увеличения рисков у пациенток с анемией легкой и средней степени тяжести также выявлено не было. Более того, при анемии легкой степени снижались риски преждевременных родов – OR = 0,47 (CI: 0,33-0,67), $F = 0,000$, $\chi^2 = 18,06$; аномалий родовой деятельности – OR = 0,65 (CI: 0,44-0,94), $F = 0,029$, $\chi^2 = 5,16$; родового травматизма – OR = 0,36 (CI: 0,24-0,54), $F = 0,000$, $\chi^2 = 26,88$; экстренного кесарева сечения – OR = 0,36 (CI: 0,28-0,47), $F = 0,000$, $\chi^2 = 61,8$ и острой гипоксии плода – OR = 0,32 (CI: 0,22-0,46), $F = 0,000$, $\chi^2 = 40,02$.

В свою очередь, при выраженном снижении гемоглобина риск осложнений значимо возрастал: OR для преждевременных родов составлял 5,29 (CI: 2,73-10,23), $F = 0,000$, $\chi^2 = 29,3$; для аномалий родовой деятельности – OR = 4,06 (CI: 1,06-15,49), $F = 0,061$, $\chi^2 = 4,91$. Самый высокий риск определялся для массивной интраоперационной кровопотери – OR = 21,38 (CI: 4,96-92,24), $F = 0,000$, $\chi^2 = 33,17$, причинами которой были гипотоническое – OR = 30,55 (CI: 12,08-76,05), $F = 0,000$, $\chi^2 = 107,57$ и коагулопатическое кровотечение – OR = 31,5 (CI: 9,32-106,46), $F = 0,000$; $\chi^2 = 68,53$.

Таблица 17

Осложнения родов (N/%) обследуемых женщин

Группы Осложнение	Без анемии N / %	Группа пациенток с анемией		
		I подгруппа N / %	II подгруппа N / %	III подгруппа N / %
Преждевременные роды	47 / 7,75	71 / 2,89	28 / 5,63	16 / 38,76
Дискоординация родовой деятельности	37 / 6,10	65 / 2,65	49 / 9,85	7 / 13,46
Слабость родовой деятельности	9 / 1,48	6 / 0,24	5 / 1,00	3 / 5,76
Травма родовых путей	38 / 6,27	49 / 2,00	18 / 3,62	3 / 5,76
Гипотоническое интраоперационное кровотечение	8 / 1,32	11 / 0,44	8 / 1,60	15 / 28,84

Группы Осложнение	Без анемии N / %	Группа пациенток с анемией		
		I подгруппа N / %	II подгруппа N / %	III подгруппа N / %
Коагулопатическое интраоперационное кровотечение	4 / 0,66	9 / 0,36	6 / 1,20	9 / 17,30
Массивная интраоперационная кровопотеря	3 / 0,49	7 / 0,28	9 / 1,81	5 / 9,61
Экстренное кесарево сечение в родах	97 / 16,00	134 / 5,46	52 / 10,46	8 / 15,38
Острая гипоксия плода	47 / 7,75	51 / 2,08	23 / 4,62	4 / 7,69
Интранатальная гибель плода	0 / 0	1 / 0,04	0 / 0	0 / 0

Примечание: N – абсолютное количество пациенток с осложнением, % - по отношению к числу пациенток в подгруппе

Таблица 18

Частота (N/%) и характер послеродовых акушерских и перинатальных осложнений

Группы Осложнение	Без анемии N / %	Группа пациенток с анемией		
		I подгруппа N / %	II подгруппа N / %	III подгруппа N / %
Гипотоническое послеродовое кровотечение	9 / 1,48	16 / 0,65	8 / 1,60	9 / 17,30
Коагулопатическое послеродовое кровотечение	4 / 0,66	8 / 0,32	7 / 1,40	8 / 15,38
Массивная послеродовая кровопотеря	3 / 0,49	5 / 0,20	2 / 0,40	4 / 7,69
Субинволюция матки	1 / 0,16	3 / 0,12	2 / 0,40	4 / 7,69
Метроэндометрит	1 / 0,16	4 / 0,16	2 / 0,40	3 / 5,76
Асфиксия новорожденного	58 / 9,57	138 / 5,63	65 / 13,07	22 / 42,30

Примечание: N – абсолютное количество пациенток с осложнением, % - по отношению к числу пациенток в подгруппе

Изучение связи анемии с частотой послеродовых осложнений выявил такую же зависимость (Рис. 2 и Рис. 3).

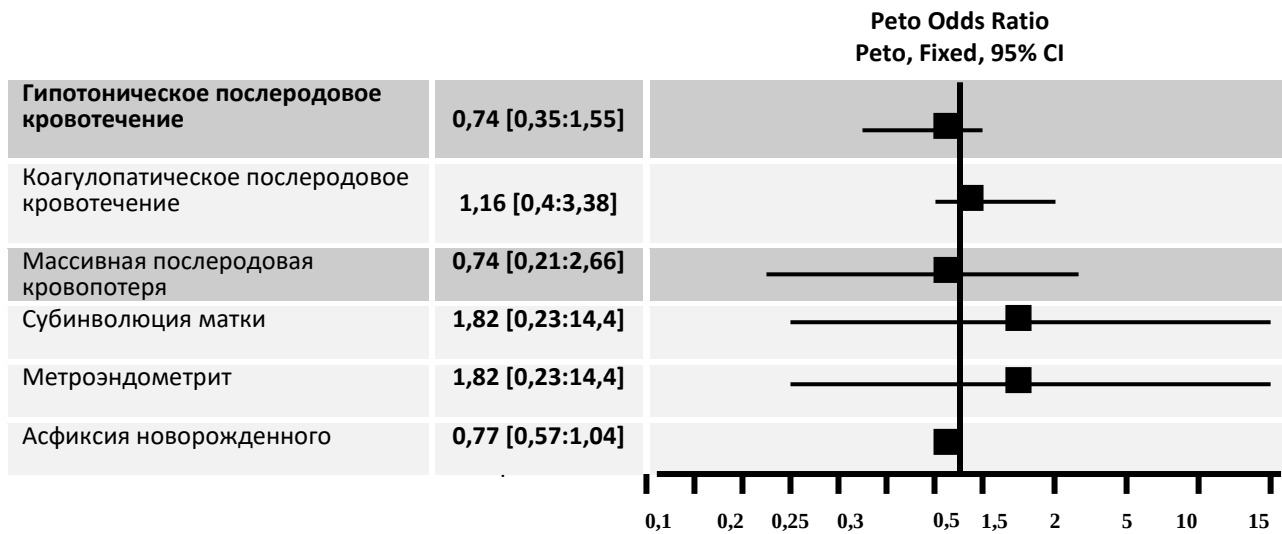


Рис. 2. Риск развития послеродовых акушерских и перинатальных осложнений у беременных с невыраженной анемией

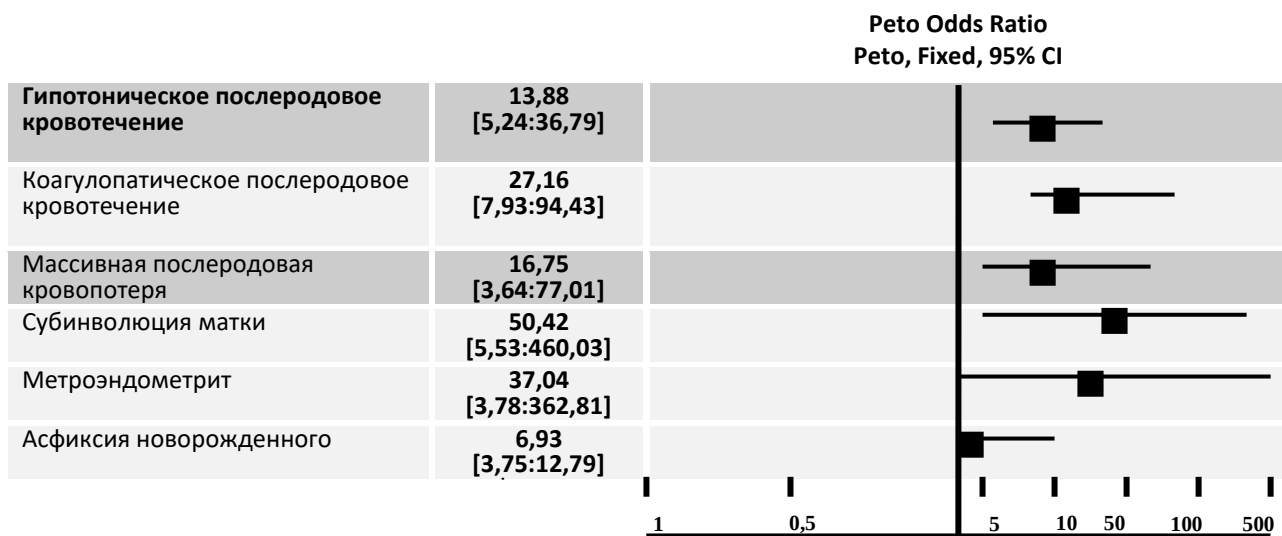


Рис. 3. Риск развития послеродовых акушерских и перинатальных осложнений у беременных с анемией тяжелой степени

Согласно данным представленным на Рис. 2, риск развития послеродовых и перинатальных осложнений в группе пациенток с невыраженной анемией достоверно не превышал таковой в группе женщин без анемии. В тоже время наличие тяжелой анемии приводило к выраженному повышению рисков (Рис. 3). Так, анемия тяжелой степени повышала риск развития гипотонического послеродового маточного кровотечения в 13,88 раза, коагулопатического

маточного кровотечения – в 27,16 раза, субинволюции матки – в 50,42 раза, метроэндометрита – в 37,04 раза. В этой группе пациенток достоверно чаще встречались перинатальные осложнения. Риск рождения новорожденного с асфиксией превышал в 6,93 раза. При этом можно отметить, что наибольшие риски относились к инфекционно-воспалительным осложнениям и послеродовому кровотечению.

Таким образом, анемия легкой степени не является фактором риска акушерских и перинатальных осложнений. Более того, как видно из представленного материала, у женщин с невыраженной анемией частота осложненных исходов беременности и родов была достоверно ниже, чем в группе беременных без анемии. Только выраженное снижение уровня гемоглобина (менее 80 г/л) приводило к возрастанию частоты осложнений. Однако вывод о благоприятном влиянии невыраженной анемии на акушерские и перинатальные исходы на данном этапе работы 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 ферротерапии.

3.2. Влияние ферротерапии на исходы беременности и родов у беременных с анемией

В виду того, что в группе пациенток с тяжелой анемией лечение препаратами железа осуществлялось в 100% случаев, в отличие от групп беременных с легкой и средней тяжестью анемии, где ферротерапия проводилась не всегда, беременные с тяжелой анемией были исключены из анализа эффективности ферротерапии.

Для решения поставленной задачи пациентки с анемией (легкой и средней степени тяжести) были разделены на следующие подгруппы: I подгруппа – беременные, получавшие ферротерапию, II подгруппа включала пациенток, которые в течение беременности не получали препаратов железа.

Поскольку одним из критериев эффективности ферротерапии является повышение концентрации гемоглобина крови, мы провели анализ влияния приема препаратов железа на показатели «красной крови». В таблице 19 представлены результаты исследования общего анализа крови и сывороточного железа на этапе дородового поступления беременных в стационар.

Как видно из таблицы 19 после проведения ферротерапии достоверно возрастал средний уровень гемоглобина и гематокрита в обеих группах беременных с анемией. При этом следует отметить, что в подгруппе пациенток с легкой степенью анемии, не получавших ферротерапии, показатели гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците и уровня сывороточного железа не выходили за границу референтных значений. В тоже время, в подгруппе пациенток получавших препараты железа уровень гематокрита был выше показателей адаптивной нормы. Также обращало на себя внимание, что у беременных с регистрацией уровня гемоглобина во втором триместре от 78-80 г/л его значения самостоятельно возрастали к сроку доношенной беременности, что вероятно обусловлено максимальной гемодилюцией в 22-24 недели беременности.

Следующим этапом решения второй задачи исследования была оценка влияния ферротерапии на частоту развития акушерских и перинатальных осложнений. Результаты анализа влияния ферротерапии на исходы беременности, родов и послеродового периода представлены в таблицах 20, 21, 22.

Таблица 19

Показатели «красной крови» и концентрация сывороточного железа у пациенток, получавших и не получавших ферротерапию ($M \pm \sigma$)

Показатели	Анемия легкой степени (n=2450)		Анемия средней степени (n=497)	
	+ Fe (n=1529) N / %	- Fe (n=921) N / %	+ Fe (n=434) N / %	- Fe (n=63) N / %
HGB, g/l	118,3 $\pm$ 4,7	104,1 $\pm$ 2,2 $p_{л}=0,000^{**}$	103,3 $\pm$ 3,1 $p_{л-с}=0,746$	83,8 $\pm$ 2,9 $p_{с}=0,000^{**}$
RBC, 10^{12} /l	3,8 $\pm$ 0,1	3,6 $\pm$ 0,1 $p_{л}=0,687$	3,7 $\pm$ 0,1 $p_{л-с}=0,844$	3,3 $\pm$ 0,1 $p_{с}=0,633$
HCT, %	38,7 $\pm$ 1,2	35,2 $\pm$ 0,8 $p_{л}=0,026^{*}$	36,2 $\pm$ 0,1 $p_{л-с}=0,449$	34,2 $\pm$ 0,1 $p_{с}=0,017^{*}$
MCV, fl	99,4 $\pm$ 3,2	91,2 $\pm$ 1,7 $p_{л}=0,001^{**}$	89,6 $\pm$ 1,2 $p_{л-с}=0,433$	80,6 $\pm$ 1,3 $p_{с}=0,002^{*}$
MCH, pg	31,0 $\pm$ 0,1	28,8 $\pm$ 0,1 $p_{л}=0,000^{**}$	27,8 $\pm$ 0,1 $p_{л-с}=0,049^{*}$	25,3 $\pm$ 0,1 $p_{с}=0,003^{*}$
MCHC, g/l	367,3 $\pm$ 20,2	342,5 $\pm$ 18,9 $p_{л}=0,000^{**}$	322,7 $\pm$ 21,3 $p_{л-с}=0,005^{*}$	285,3 $\pm$ 22,1 $p_{с}=0,002^{*}$
FZ, mkmol	(n=242)	(n=188)	(n=322)	(n=63)
	28,1 $\pm$ 0,2	18,7 $\pm$ 0,5 $p_{л}=0,000^{**}$	22,4 $\pm$ 0,4 $p_{л-с}=0,000^{**}$	10,6 $\pm$ 0,3 $p_{с}=0,000^{**}$

Примечание: «+ Fe» – I подгруппа, получавшая ферротерапию, «- Fe» – II подгруппа, не получавшая ферротерапию; HGB – гемоглобин, RBC – эритроциты, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в отдельном эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, FZ – уровень сывороточного железа; $p_{л}$ – достоверность различий по сравнению с пациентками с анемией легкой степени и получавшими препараты железа, $p_{с}$ – достоверность различий по сравнению с пациентками с анемией средней степени и получавшими препараты железа, $p_{л-с}$ – достоверность различий по сравнению с пациентками с анемией легкой степени не получавшими препараты железа; * - при $p < 0,05$, ** - при $p < 0,001$

Осложнения беременности (N / %) у пациенток, получавших и не получавших ферротерапию

Группы	Анемия легкой степени (n=2450)		Анемия средней степени (n=497)	
	+ Fe (n=1529) N / %	- Fe (n=921) N / %	+ Fe (n=434) N / %	- Fe (n=63) N / %
Осложнение				
Угроза преждевременных родов	97 / 6,34	38 / 4,12	64 / 14,74	11 / 17,46
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	1001/65,46	528 / 57,32	196 / 45,16	42 / 66,66
Гестационная гипертензия	230 / 15,04	46 / 4,99	29 / 6,68	3 / 4,76
Преэклампсия средней степени	28 / 1,83	5 / 0,54	2 / 0,45	0 / 0
Преэклампсия тяжелой степени	6 / 0,39	0 / 0	0 / 0	0 / 0
ПОНРП	16 / 1,04	3 / 0,32	2 / 0,45	0 / 0
Фетоплацентарная недостаточность	56 / 3,66	8 / 0,86	24 / 5,52	5 / 7,93
Несвоевременное излитие околоплодных вод	115 / 7,52	70 / 7,60	22 / 5,06	2 / 3,17
Острый тромбоз вен нижних конечностей	4 / 0,26	0 / 0	0 / 0	0 / 0

Примечание: «+ Fe» – I подгруппа, получавшая ферротерапию, «- Fe» – II подгруппа, не получавшая ферротерапию, N – абсолютное количество пациенток с осложнением, % – по отношению к числу пациенток в подгруппе

Таблица 21

Осложнения родов (N / %) у пациенток, получавших и не получавших ферротерапию

Группы	Анемия легкой степени (n=2450)		Анемия средней степени (n=497)	
	+ Fe (n=1529) N / %	- Fe (n=921) N / %	+ Fe (n=434) N / %	- Fe (n=63) N / %
Осложнение				
Преждевременные роды	52 / 3,40	19 / 2,06	24 / 5,52	4 / 6,34
Дискоординация родовой деятельности	44 / 2,87	21 / 2,28	45 / 10,36	4 / 6,34
Слабость родовой деятельности	4 / 0,26	2 / 0,21	4 / 0,92	1 / 1,58

Группы	Анемия легкой степени (n=2450)		Анемия средней степени (n=497)	
	+ Fe (n=1529) N / %	- Fe (n=921) N / %	+ Fe (n=434) N / %	- Fe (n=63) N / %
Осложнение				
Гипотоническое интраоперационное кровотечение	8 / 0,52	3 / 0,32	7 / 1,61	1 / 1,58
Коагулопатическое интраоперационное кровотечение	7 / 0,45	2 / 0,21	6 / 1,38	0 / 0
Массивная интраоперационная кровопотеря	5 / 0,32	2 / 0,21	8 / 1,84	1 / 1,58
Экстренное кесарево сечение в родах	86 / 5,62	48 / 5,21	47 / 10,82	5 / 7,93
Острая гипоксия плода	37 / 2,41	14 / 1,52	19 / 4,37	4 / 6,34

Примечание: «+ Fe» – I подгруппа, получавшая ферротерапию, «- Fe» – II подгруппа, не получавшая ферротерапию, N – абсолютное количество пациенток с осложнением, % – по отношению к числу пациенток в подгруппе

Таблица 22

Частота (N / %) и характер послеродовых акушерских и перинатальных осложнений у пациенток, получавших и не получавших ферротерапию

Группы	Анемия легкой степени (n=2450)		Анемия средней степени (n=497)	
	+ Fe (n=1529) N / %	- Fe (n=921) N / %	+ Fe (n=434) N / %	- Fe (n=63) N / %
Осложнение				
Гипотоническое послеродовое кровотечение	11 / 0,71	5 / 0,54	7 / 1,61	1 / 1,58
Коагулопатическое послеродовое кровотечение	5 / 0,32	3 / 0,32	6 / 1,38	1 / 1,58
Массивная послеродовая кровопотеря	4 / 0,26	1 / 0,10	2 / 0,46	0 / 0
Субинволюция матки	3 / 0,19	0 / 0	2 / 0,46	0 / 0
Метроэндометрит	4 / 0,26	0 / 0	2 / 0,46	0 / 0
Асфиксия новорожденного	100 / 6,54	38 / 4,12	56 / 12,90	9 / 14,28

Примечание: «+ Fe» – I подгруппа, получавшая ферротерапию, «- Fe» – II подгруппа, не получавшая ферротерапию, N – абсолютное количество пациенток с осложнением, % – по отношению к числу пациенток в подгруппе

В таблице 23 представлены результаты анализа влияния ферротерапии на развитие акушерских и перинатальных осложнений у пациенток с анемией легкой и средней степени тяжести.

Таблица 23

**Результаты анализа влияния ферротерапии на развитие акушерских и перинатальных осложнений
(отношение шансов, хи-квадрат и критерий Фишера)**

Осложнение	Анемия легкой степени		Анемия средней степени	
	OR [95%CI]	χ^2 F	OR [95%CI]	χ^2 F
Угроза преждевременных родов	1,57 [1,07-3,31]	5,43 0,022 *	0,82 [0,41-1,65]	0,32 0,573
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	1,41 [1,19-1,67]	16,23 0,000 *	0,41 [0,24-0,72]	10,20 0,001 *
Гестационная гипертензия	3,37 [2,43-4,68]	58,05 0,000 *	1,43 [0,42-4,85]	0,34 0,784
Преэклампсия средней степени	3,42 [1,31-8,88]	7,18 0,006 *	—	
ПОНРП	3,24 [0,94-11,14]	3,88 0,057 *	—	
Фетоплацентарная недостаточность	4,34 [2,06-9,14]	17,64 0,000 *	0,68 [0,25-1,85]	0,58 0,395
Несвоевременное излитие околоплодных вод	0,99 [0,73-1,35]	0,01 0,937	1,63 [0,37-7,10]	0,46 0,755
Преждевременные роды	1,67 [0,98-2,84]	3,66 0,062	0,86 [0,29-2,58]	0,07 0,769
Дискоординация родовой деятельности	1,27 [0,75-2,15]	0,79 0,436	1,71 [0,59-4,92]	1 0,495
Слабость родовой деятельности	1,21 [0,22-6,59]	0,05 0,999	0,58 [0,06-5,24]	0,24 0,493
Гипотоническое интраоперационное кровотечение	1,61 [0,43-6,08]	0,5 0,551	1,02 [0,12-8,04]	0 0,999
Коагулопатическое интраоперационное кровотечение	2,11 [0,44-10,19]	0,91 0,497	—	

Осложнение	Анемия легкой степени		Анемия средней степени	
	OR [95%CI]	χ^2 F	OR [95%CI]	χ^2 F
Массивная интраоперационная кровопотеря	1,51 [0,29-7,79]	0,24 0,717	1,16 [0,14-9,47]	0,02 0,999
Экстренное кесарево сечение в родах	1,08 [0,75-1,56]	0,19 0,714	1,41 [0,54-3,69]	0,1 0,999
Острая гипоксия плода	1,61 [0,86-2,99]	2,28 0,145	0,68 [0,22-2,05]	0,48 0,516
Гипотоническое послеродовое кровотечение	1,33 [0,46-3,83]	0,28 0,796	1,02 [0,12-8,04]	0 0,999
Коагулопатическое послеродовое кровотечение	1 [0,24-4,21]	0 0,999	0,88 [0,10-7,34]	0,02 0,999
Массивная послеродовая кровопотеря	2,41 [0,27-21,62]	0,66 0,656	—	
Асфиксия новорожденного	1,63 [1,11-2,38]	6,3 0,011 *	0,89 [0,42-1,90]	0,09 0,693

Примечание: OR - отношение шансов, χ^2 - хи-квадрат, F - критерий Фишера; знак «—» означает невозможность проведения анализа, из-за отсутствия случаев осложненного исхода в одной из групп.

Приведенные данные в таблице указывают на тот факт, что проведение ферротерапии у пациенток с анемией легкой степени приводит к увеличению рисков: фетоплацентарной недостаточности в 4,34 раза, хронической внутриутробной гипоксии плода 1,41 раза, угрозы преждевременных родов в 1,57 раза, гестационной гипертензии в 3,37 раза, преэклампсии средней степени 3,42 раза, ПОНРП 3,24 раза, асфиксии новорожденного в 1,63 раза, инфекционных осложнений в 3,5 раза.

Следует отметить, что тяжелая преэклампсия, антенатальная гибель плода, метрорезус-эндометрит встречались исключительно у пациенток, получавших препараты железа. Анализ обменных карт этих женщин показал, что продолжительность ферротерапии существенно отличалась от продолжительности у пациенток без реализации перечисленных осложнений и составляла $M \pm \sigma$ – $38,6 \pm 3,4$ против $23,5 \pm 3,2$ дней. Статистической достоверности

различий не выявлено в виду несопоставимости сравниваемых групп по количеству вошедших в них пациентов (26 против 1503).

У пациенток с анемией средней степени тяжести проводимая ферротерапия достоверно снижала риск развития хронической гипоксии плода. Риски других акушерских и перинатальных осложнений достоверно не отличались.

Отсутствие проведения ферротерапии при незначительно выраженной анемии приводило к снижению рисков фетоплацентарной недостаточности до 0,32 (CI: 0,17-0,57), $F = 0,000$, $\chi^2 = 16,27$; угрозы преждевременных родов – до 0,59 (CI: 0,42-0,82), $F = 0,001$, $\chi^2 = 10,28$; гестационной гипертензии – 0,34 (CI: 0,25-0,47), $F = 0,000$, $\chi^2 = 47,26$; преэклампсии – 0,33 (CI: 0,13-0,85), $F = 0,017$, $\chi^2 = 5,81$; преждевременных родов – 0,59 (CI: 0,37-0,95), $F = 0,030$, $\chi^2 = 4,75$; асфиксии новорожденного – 0,58 (CI: 0,42-0,81), $F = 0,001$, $\chi^2 = 10,27$.

Четко прослеживается влияние ферротерапии на две группы осложнений. Фетоплацентарная недостаточность, угроза преждевременных родов, ХВГП, гестационная гипертензия и преэклампсия – это осложнения, патогенетически связанные с патологией плаценты. Вторая группа осложнений включает инфекционные осложнения (метроэндометрит и субинвалюция матки).

Выявление факторов риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов на фоне ферротерапии позволит предусмотреть общую стратегию профилактики осложнений у беременных с анемией. По стандартам доказательной медицины, методология изучения взаимосвязей различных факторов должна отвечать требованиям системного анализа. Поскольку использование средних значений, стандартных ошибок или процентов в исследованиях современного уровня является недостаточным, в нашей работе был применен метод логистической регрессии.

Основанием для отбора признаков, которые могли предлагаться алгоритму в качестве предикторов в уравнение логистической регрессии, являлись результаты анализа многочисленных парных таблиц сопряженности, а также анализа линейных моделей. В данных таблицах сопряженности и линейных моделях одним из признаков был показатель «осложнение». Наличие статистически

значимых связей между показателем «осложнение» и другими качественными и количественными признаками позволило сформировать спектр потенциальных предикторов для уравнений логистической регрессии.

Основная сложность в использовании этого метода его трудоемкость, поскольку уже для набора предикторов в количестве 1-2 десятков возникает множество вариантов уравнений регрессии. Поэтому оценка уравнений логистической регрессии производилась для двух групп осложнений (связанных с плацентарной патологией и гнойно-септические осложнения) с учетом проведения ферротерапии.

Анализ логистических уравнений отдельно по подгруппам для беременных, получавших препараты железа и не получавших ферротерапию, выявил различия в структуре перечисленных предикторов, последовательности их вхождения в уравнение и проценту верного предсказания. Это свидетельствует о необходимости учета предикторов осложненных исходов при назначении ферротерапии беременным с анемией. В реализации группы осложнений, связанных с патологией плаценты для пациенток, которым проводилась ферротерапия (табл. 24) ведущим предиктором был «Уровень гемоглобина более 100 г/л», который обеспечивал 52,3 % правильного предсказания на первом шаге в итоговом уравнении. Также наиболее существенными предикторами были: «Повторные курсы ферротерапии» ($p=0,0001$), «Преждевременное созревание плаценты» ($p=0,0001$), «Гиперкоагуляционный синдром» ($p=0,007$), «Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез» ($p=0,009$), «Сахарный диабет» ($p=0,015$), «Артериальная гипертензия с АД_{сист} более 150 мм рт. ст., АД_{диаст} более 90 мм рт.ст» ($p=0,043$), «Протеинурия более 0,03 г/л» ($p=0,048$), «Начало терапии позднее 25 недели гестации» ($p=0,050$).

**Оценки параметров логистической регрессии для пациенток,
получавших ферротерапию**

Variable	Score Chi-Square	% точного предсказания	Pr > Chi-Square
Уровень гемоглобина более 100 г/л	36,6548	52,3	0,0001
Повторные курсы ферротерапии	22,3653	57,4	0,0001
Преждевременное созревание плаценты	15,1577	62,8	0,0001
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	13,6564	67,2	0,009
Гиперкоагуляционный синдром	12,0754	74,6	0,007
Сахарный диабет	7,6543	81,3	0,015
Артериальная гипертензия с АД _{сист} более 150 мм рт. ст., АД _{диаст} более 90 мм рт.ст.	4,8456	83,7	0,043
Протеинурия более 0,03 г/л	4,3727	85,2	0,048
Начало терапии позднее 25 недели гестации	4,0083	85,7	0,050

Для реализации гнойно-септических осложнений в данной группе пациенток (табл. 25) ведущими предикторами были: «Хронический пиелонефрит в анамнезе» ($p=0,0001$), «Частые ангины в анамнезе» ($p=0,0001$), «Бактериальный вагиноз во время беременности» ($p=0,001$), «Уровень гемоглобина более 100 г/л» ($p=0,001$), «Повторные курсы ферротерапии» ($p=0,001$), «Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез» ($p=0,004$), «ИМТ более 35 кг/м²» ($p=0,016$), «ЛИИ более 1,0 усл.ед.» ($p=0,018$), «Сахарный диабет» ($p=0,035$), «Уровень фибриногена более 4,5 г/л» ($p=0,041$), «Маловодие» ($p=0,043$), «Крупный плод» ($p=0,049$), «Операция на органах брюшной полости в анамнезе» ($p=0,050$).

**Оценки параметров логистической регрессии для пациенток,
получавших ферротерапию**

Variable	Score Chi-Square	% точного предсказания	Pr > Chi-Square
Хронический пиелонефрит в анамнезе	43,5486	57,1	0,0001
Частые ангины в анамнезе	18,6168	59,6	0,0001
Бактериальный вагиноз во время беременности	16,9834	62,3	0,0001
Уровень гемоглобина более 100 г/л	15,8776	63,0	0,0001
Повторные курсы ферротерапии	15,4254	64,7	0,0001
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез	14,9875	65,7	0,004
ИМТ более 35 кг/м ²	8,7623	73,2	0,016
ЛИИ более 1,0 усл.ед.	5,6567	75,1	0,018
Сахарный диабет	4,9328	78,4	0,035
Уровень фибриногена более 4,5 г/л	4,0726	81,5	0,041
Маловодие	4,0053	83,4	0,043
Крупный плод	4,0033	84,3	0,049
Операция на органах брюшной полости в анамнезе	4,0021	86,0	0,050

В группе женщин не получающих ферротерапию (табл. 26) наиболее значимым предиктором осложненных исходов являлся «Уровень гемоглобина менее 80 г/л» ($p=0,0001$), обеспечивающий 74,8% верного прогнозирования осложнений на первом шаге.

Полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии в формировании взаимосвязи неблагоприятных исходов и факта наличия или отсутствия ферротерапии не только таких показателей, как «Уровень гемоглобина» и адекватность проводимого лечения – «Повторные курсы ферротерапии», но и признаков «прегестоза»¹, наличия хронических очагов

¹ Прегестоз – преคลินิกеская форма гестоза, при которой с помощью дополнительных методов исследования выявляются характерные изменения: гиповолемия, спазм сосудов маточно-плацентарного комплекса, периферический сосудистый спазм, нарушения гемостаза.

инфекции, иммунодефицита, факторов, способствующих нарушению поступления и повышенному потреблению железа.

Таблица 26

**Оценки параметров логистической регрессии для пациенток,
не получавших ферротерапию**

Variable	Score Chi-Square	% точного предсказания	Pr > Chi-Square
Уровень гемоглобина менее 80 г/л	52,6579	74,8	0,0001
Цветовой показатель менее 8,0 усл.ел.	48,5786	84,6	0,0001
Гипотрофия	32,4673	85,4	0,0001
Многоплодие	28,3358	87,2	0,0001
Ранний токсикоз беременных	14,7665	91,3	0,0001
Интергенетический интервал менее года	5,8765	93,2	0,002
Хронический панкреатит	4,4379	94,1	0,022
Хронический гастрит	4,8864	94,7	0,026
Пороки сердца	4,5467	95,0	0,039

Таким образом, назначение ферротерапии на основании лишь уровня показателей, отражающих состояние железодефицита, 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 ферротерапии, возрастает риск неблагоприятных исходов.

Зачастую необоснованным представляется проведение ферротерапии с целью улучшения тканевого дыхания. Некоторые авторы отождествляют дефицит железа и гемическую гипоксию и оправдывают превентивное назначение железа до регистрации значимых лабораторных изменений. Прямых доказательств этой связи нет, так как исследований зависимости тканевого дыхания от уровня гемоглобина у беременных до настоящего времени не проводилось.

3.3. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных с анемией

Важнейшей функцией гемоглобина является обеспечение соответствия между потребностью тканей в кислороде и его доставкой. Потребность в кислороде определяется целым рядом факторов (например, состоянием основного обмена, физической активностью и др.) и является весьма вариабельной величиной. В соответствии с потребностями организма меняется и величина кислородного транспорта. Транспорт кислорода – это многоступенчатый процесс, который зависит не только от глобулярного объема (концентрации гемоглобина), но и от работы сердечно-сосудистой системы. Для определения состояния кислородного транспорта используют такой показатель, как индекс кислородного потока (в англоязычной литературе обозначаемый как – DO_2). Однако данный показатель не всегда отражает уровень тканевого газообмена, потому что в ряде ситуаций может возникнуть несоответствие между потребностью в кислороде и его доставкой на периферию. Адекватным критерием оценки перфузионно-метаболических отношений является оценка микроциркуляции и тканевой оксигенации. Среди инструментальных объективных методов неинвазивного анализа особо отметим фотометрические методы диагностики. К группе фотометрических методов относится лазерная флуоресцентная спектроскопия.

Для того чтобы более объективно оценить уровень перфузионно-метаболических отношений (тканевого газообмена) при анемии различной степени тяжести в своей работе мы использовали метод флуоресцентной лазерной спектроскопии в дополнении к лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии. Транспорт кислорода в микроциркуляторном русле и его потребление тканью оценивалось комплексной характеристикой – эффективностью кислородного обмена (ЭКО). Также изучался флуоресцентный показатель потребления кислорода (ФПК), для чего оценивалась интенсивность излучения флуоресценции различных ферментов окислительного метаболизма: восстановленного кофермента никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленных флавопротеидов (ФД). Методом ЛДФ определяли показатель

микроциркуляции (ПМ). Измерения проводили у пациентов в точке Захарина-Геда. Поскольку во время родов значительно повышается потребность в кислороде, для оценки адекватности тканевой оксигенации в данный период, исследования перечисленных показателей проводилось как до начала родов, так и во время схватки в I периоде родов.

Для более детального анализа зависимости уровня тканевого газообмена от уровня гемоглобина мы выполнили перегруппировку пациенток с уменьшением интервалов значений гемоглобина. Таким образом, вместо четырех подгрупп получилось пять: 1-я подгруппа – с уровнем гемоглобина более 109 г/л (беременные без анемии), 2-я подгруппа – с гемоглобином 95-99 г/л, 3-я подгруппа – с гемоглобином 85-94 г/л, 4-я подгруппа – с гемоглобином 75-84 г/л, 5-я подгруппа – с гемоглобином менее 75 г/л.

Проведенное исследование показало, что до начала родов уровень микроциркуляции при легкой степени анемии (2 подгруппа) был достоверно выше ($p < 0,001$), чем в группе контроля (1 подгруппа) (табл. 27). Превышение показателя ПМ (на 7,2%) объясняется значимым увеличением средней скорости движения эритроцитов при снижении их количества в объеме крови. При дальнейшем снижении концентрации гемоглобина (3 подгруппа) показатель ПМ достоверно не отличался от показателей контрольной группы, что обусловлено еще большим снижением количества эритроцитов, проходящих через исследуемый объем ткани, повлекшим снижение показателя ПМ до значений группы контроля. Усугубление анемии привело к достоверному снижению ПМ ($p < 0,05$). В подгруппе беременных с уровнем гемоглобина менее 75 г/л показатель ПМ отличался от аналогичного группы контроля в 1,85 раза. Достоверность межподгрупповых различий определить не представляется возможным в виду малого количества пациенток в 5 подгруппе (табл. 27).

Влияние уровня гемоглобина на показатели тканевой перфузии и газообмена (M±σ)

Показатели Подгруппы	n	ПМ, пф.ед	U, отн.ед	ФПК, отн.ед.	ЭКО, отн.ед.
1 подгруппа (Hb > 109 г/л)	47	18,05±2,81	1,30±0,05	1,16±0,07	27,67±5,71
2 подгруппа (Hb 109-95 г/л)	50	19,44±1,18 p = 0,000**	1,31±0,05 p = 0,806	1,18±0,03 p = 0,000**	30,45±2,69 p = 0,000**
3 подгруппа (Hb 94-85 г/л)	15	18,00±2,14 p = 0,273	1,34±0,10 p = 0,0013*	1,17±0,04 p = 0,090	28,17±3,20 p = 0,022*
4 подгруппа (Hb 84-75 г/л)	5	15,60±5,12 p = 0,035*	1,41±0,19 p = 0,000**	1,03±0,13 p = 0,035*	22,54±7,74 p = 0,334
5 подгруппа (Hb < 75 г/л)	2	9,75±0,63	1,78±0,01	0,86±0,21	15,12±2,95

Примечание: Примечание: n – количество пациенток в подгруппе; * – достоверность различий по сравнению с 1 подгруппой (группой контроля) при p<0,05, ** – при p<0,001.

Как видно из таблицы 27, снижение уровня гемоглобина менее 95 г/л привело к увеличению утилизации тканей кислорода, что повлияло на улучшение показателя эффективности кислородного обмена (ЭКО). При этом аэробное окисление в клетке происходило до уровня гемоглобина не менее 85 г/л. Только при снижении гемоглобина менее 75 г/л ЭКО становиться ниже показателей контрольной группы в 1,83 раза. Несмотря на высокую утилизацию клетками кислорода, окисление в клетках приобрело преимущественно анаэробный характер. За счет снижения амплитуды НАДН и увеличения ФД, показатель ФПК стал меньше единицы и отличался от показателей контрольной группы в 1,34 раза.

Исследование показателей тканевой перфузии и газообмена во время родов показали, что при утяжелении степени анемии показатель тканевой перфузии (ПМ) снижается при уровне гемоглобина менее 85 г/л, однако различия между этапами статистически оказались не достоверными (Рис. 4).

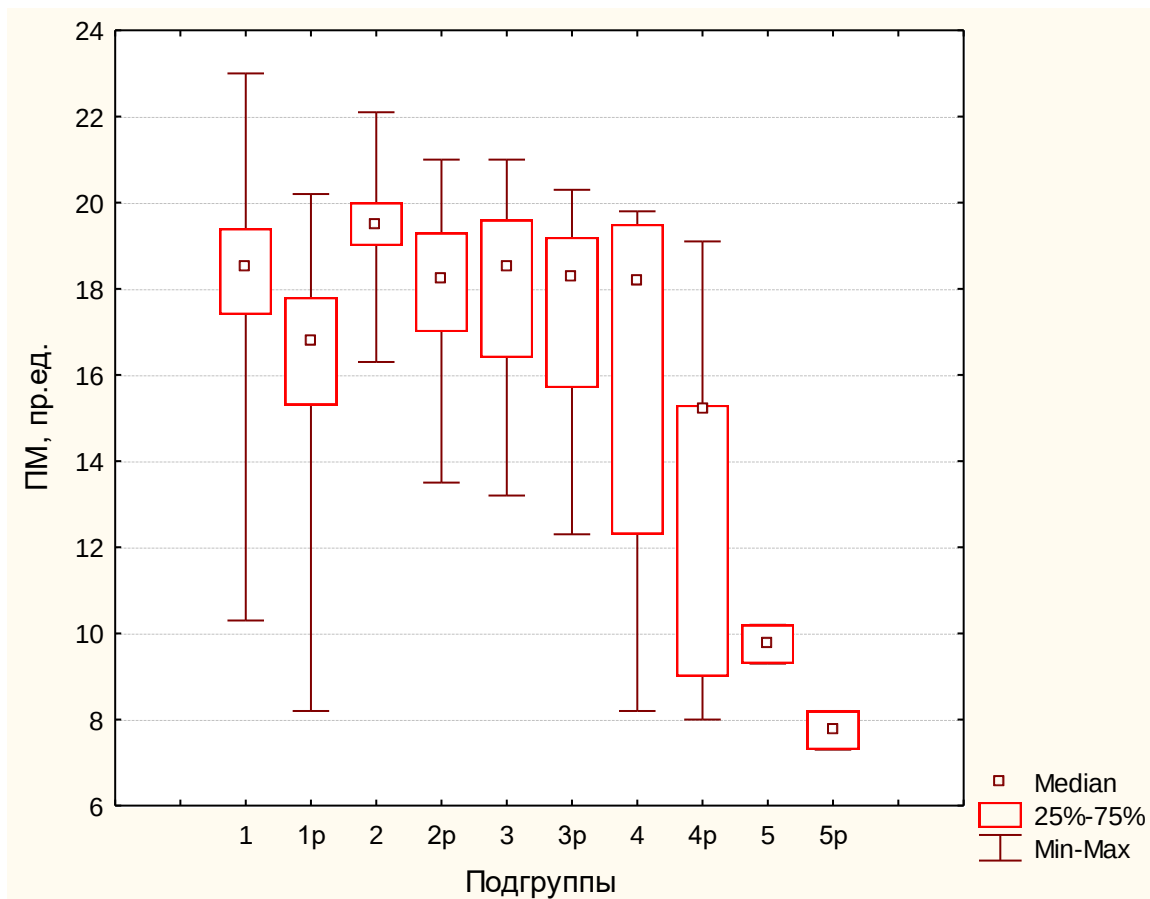


Рис. 4. Межподгрупповые различия показателя ПМ до и во время родов

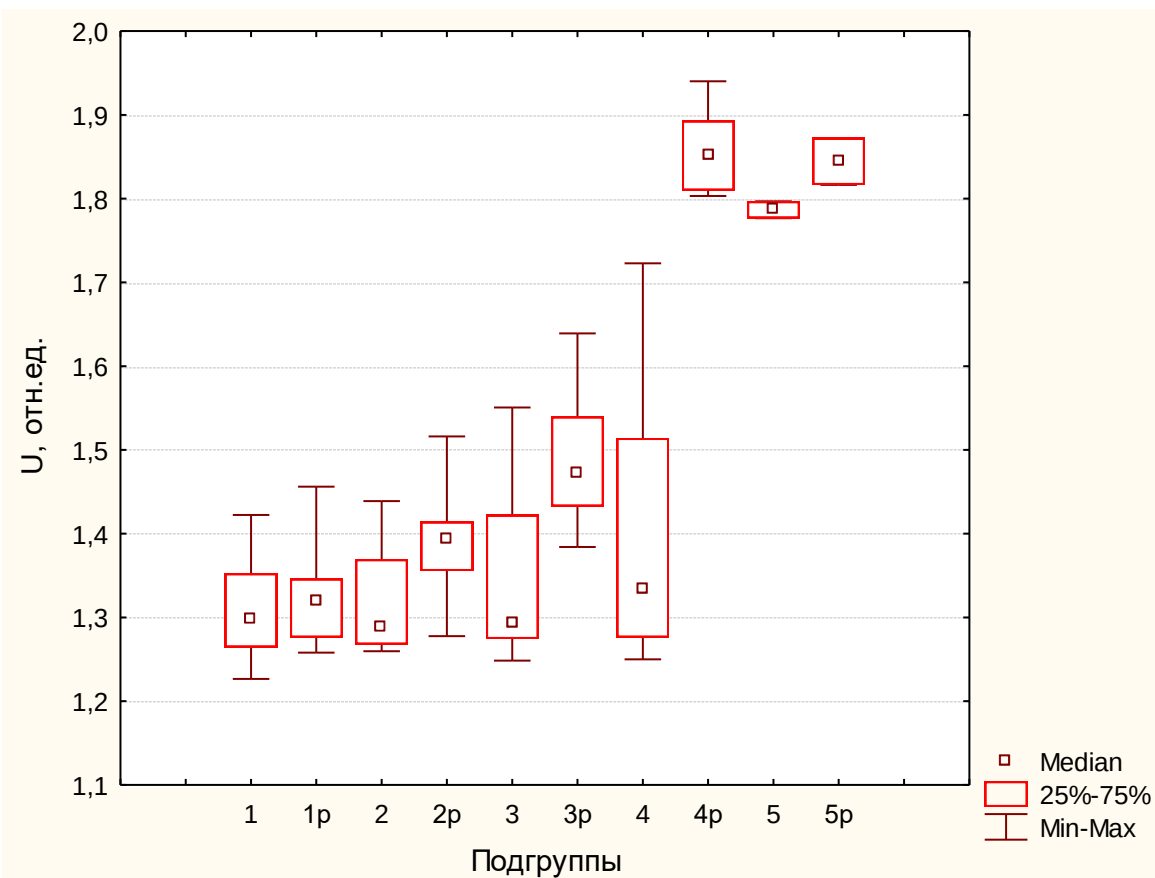


Рис. 5. Межподгрупповые различия показателя U до и во время родов

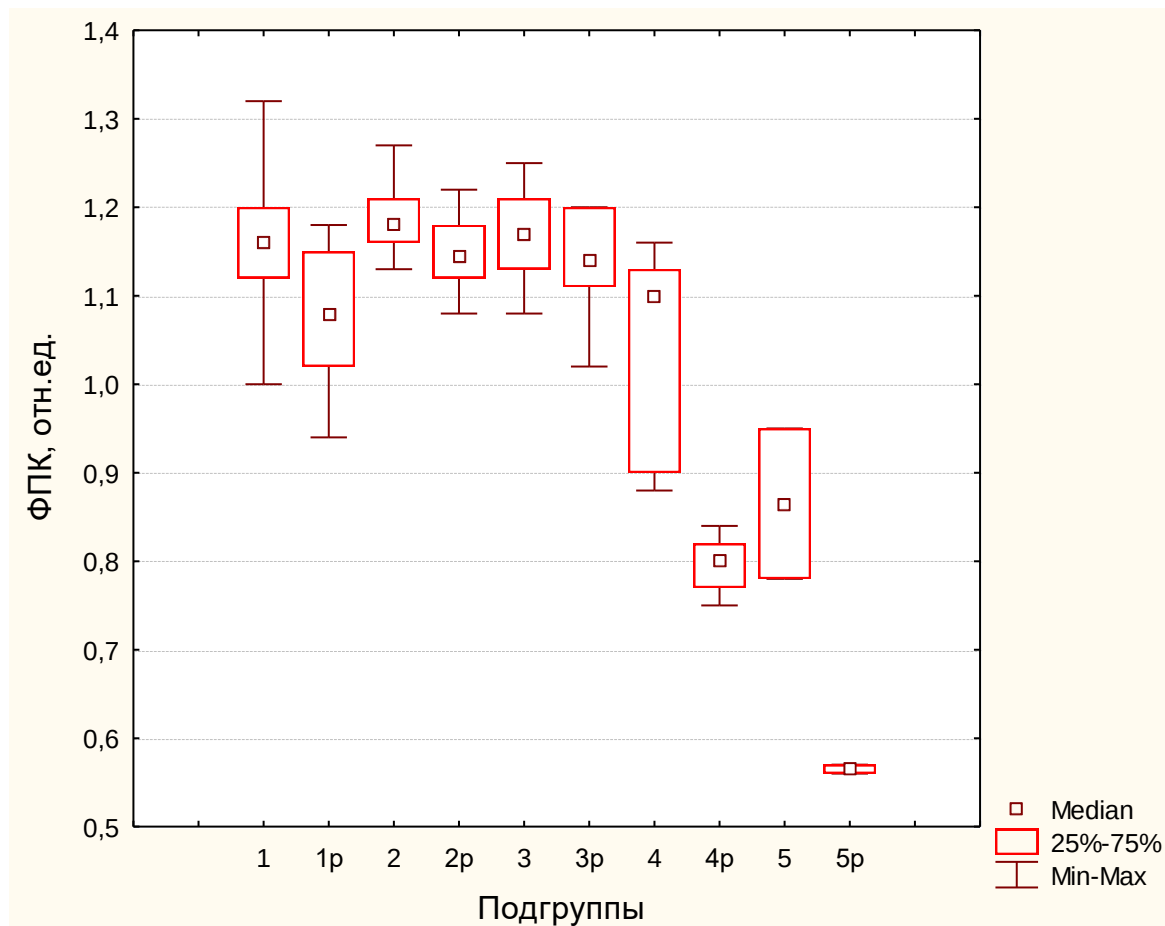


Рис. 6. Межподгрупповые различия показателя ФПК до и во время родов

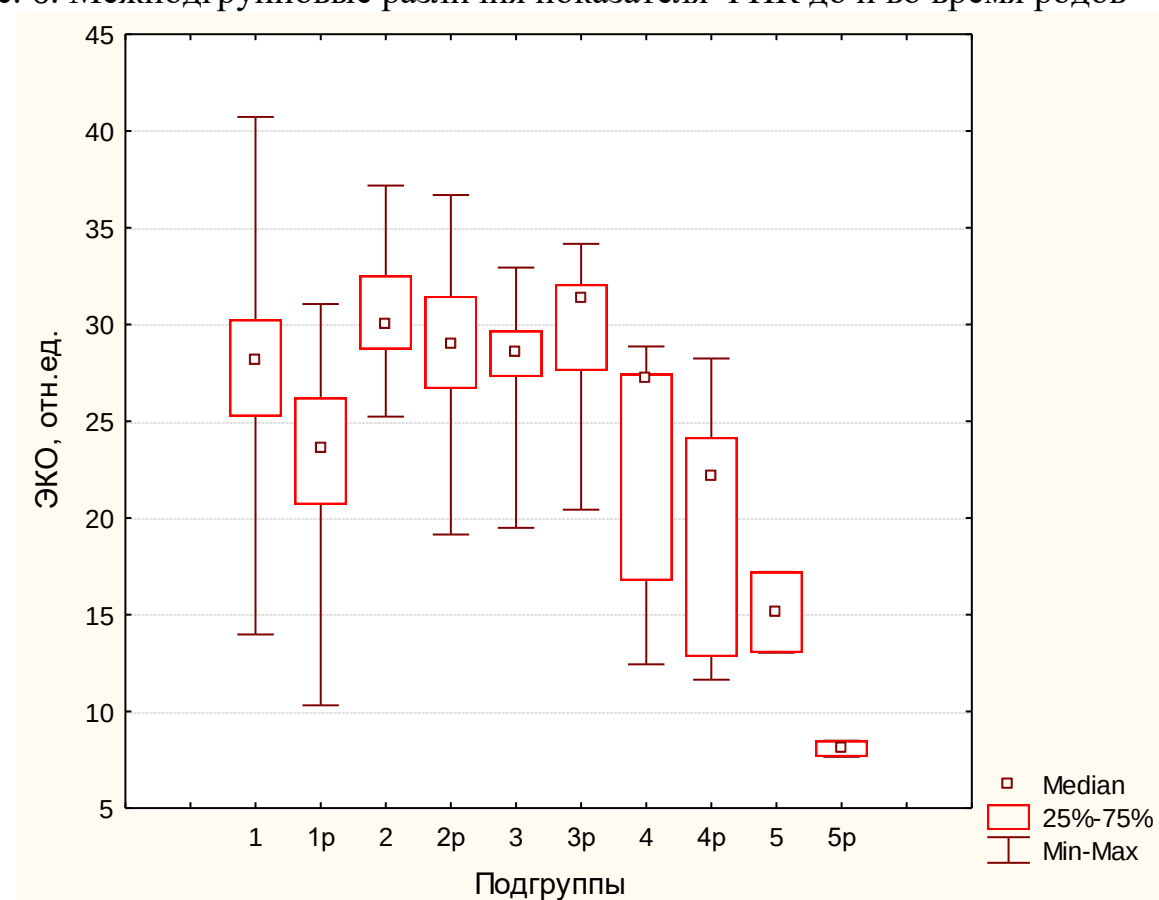


Рис. 7. Межподгрупповые различия показателя ЭКО до и во время родов

Показатель утилизации тканями кислорода в родах напротив значимо возростал (Рис. 5). При этом различия между этапами стали достоверными только при снижении уровня гемоглобина менее 85 г/л ($p = 0,034$).

Тенденция изменения показателя ФПК была аналогична динамике показателя ПМ (Рис. 6). Достоверными различия стали при гемоглобине ниже 85 г/л ($p = 0,027$).

Несмотря на снижение в родах показателя ФПК уровень эффективности кислородного обмена в подгруппах до уровня гемоглобина 75 г/л снижался не достоверно. В 5 подгруппе во время родов ЭКО снизился в 1,87 раза (Рис. 7).

Таким образом, степень корреляции уровня гемоглобина и эффективности кислородного обмена была ниже средней (Рис. 8 и 9). При этом более выраженной на этапе родов (Рис. 9).

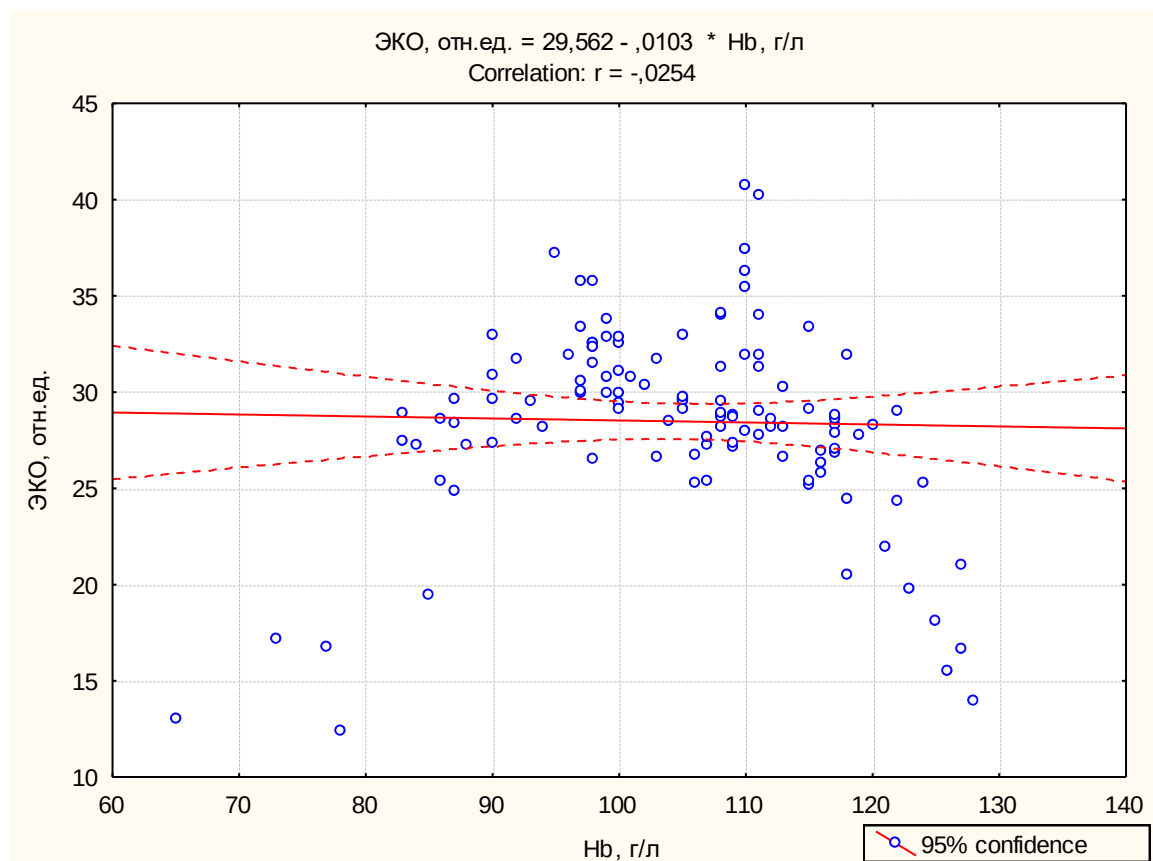


Рис. 8. Зависимость эффективности кислородного обмена от уровня гемоглобина до родов

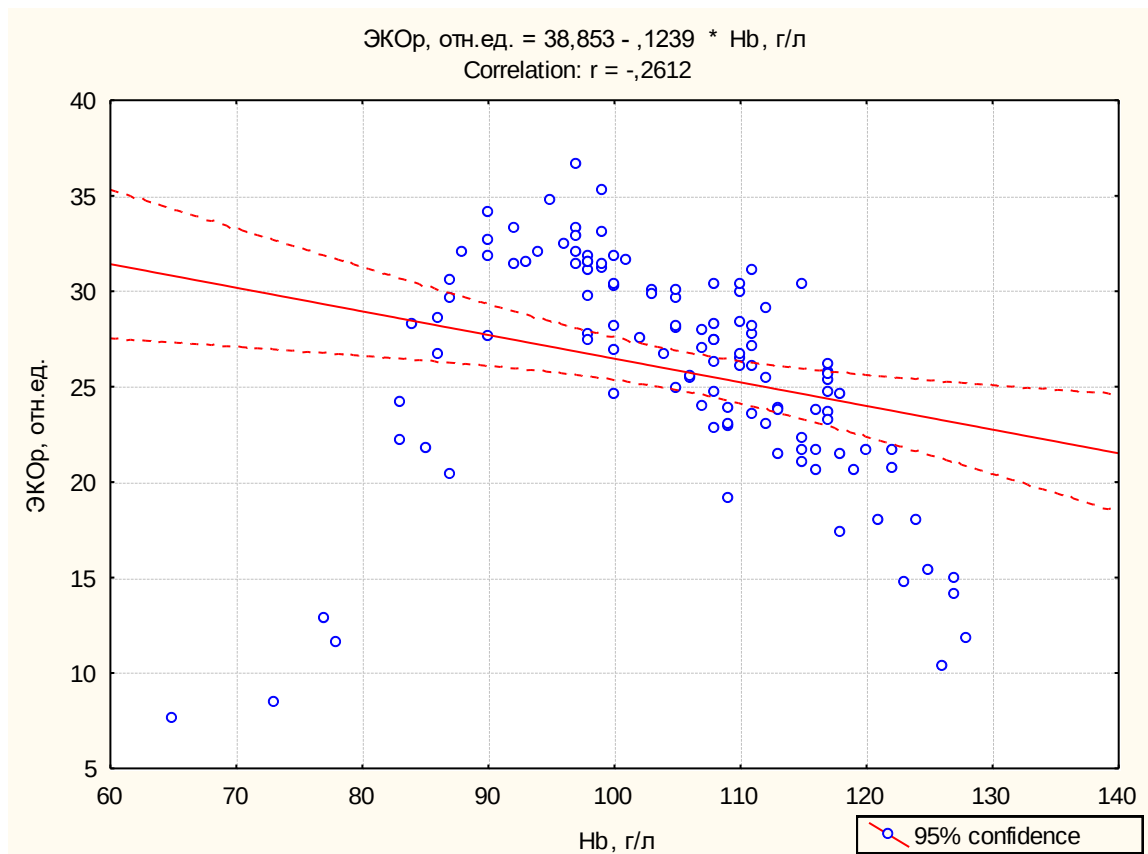


Рис. 9. Зависимость эффективности кислородного обмена от уровня гемоглобина в I периоде родов

Как видно на Рис. 8 и 9 низкая степень корреляции была также обусловлена отрицательным влиянием на показатель кислородного обмена высоких значений уровня гемоглобина, что связано с выраженной гемоконцентрацией (при гематокрите выше 39%).

Проведенный корреляционный анализ связи показателя, отражающего адекватность тканевого дыхания, с осложненными исходами родов выявил статистически достоверную, отрицательную сильную связь ($r = -0,8660$, $p < 0,001$) между показателем ЭКО и количеством осложнений во время беременности и родов, регистрируемых у одной пациентки (Рис. 10). Среди этих осложнений были патологическая кровопотеря в родах и развитие инфекционных осложнений (Рис. 11 и Рис. 12). Корреляционная связь была средней степени выраженности ($r = -0,5126$, $p < 0,001$) для патологической кровопотери и незначительно сильнее ($r = -0,6273$, $p < 0,001$) для инфекционных осложнений.

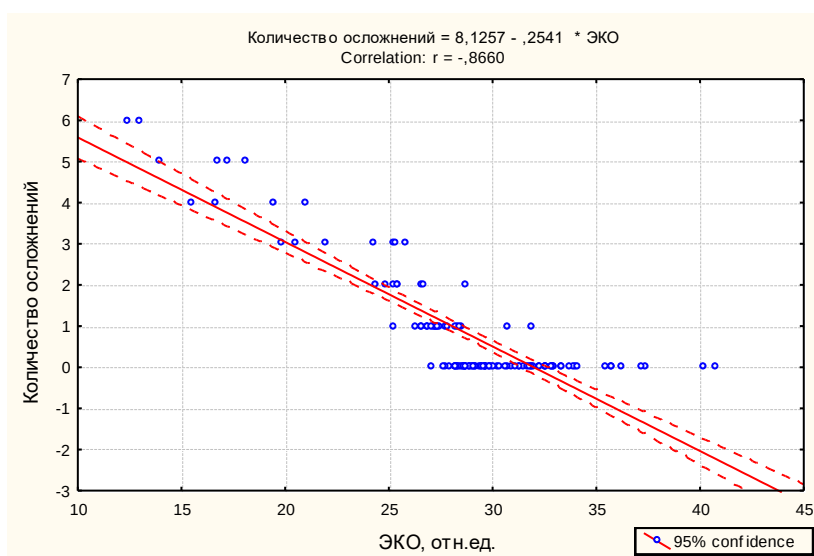


Рис. 10. Зависимость числа осложнений беременности и родов на одну женщину от показателя эффективности кислородного обмена.

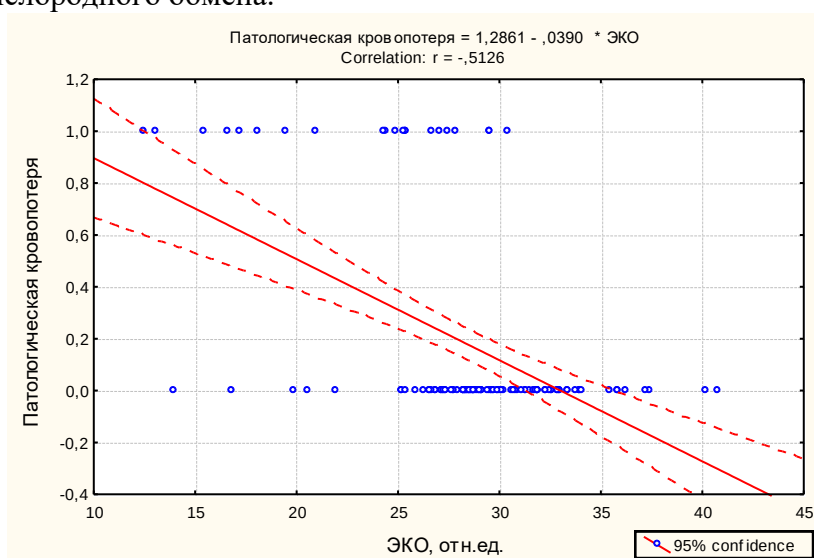


Рис. 11. Зависимость развития патологической кровопотери от эффективности кислородного обмена.

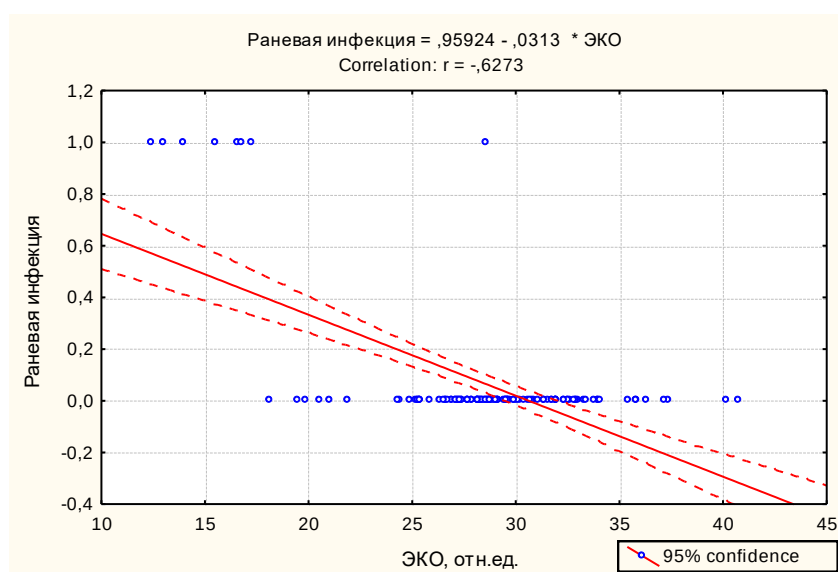


Рис. 12. Зависимость развития инфекционных осложнений от эффективности кислородного обмена.

Таким образом, проведенное исследование показало, что для эффективного кислородного обмена на уровне тканей и клетки оптимальным уровнем гемоглобина является диапазон его значений от 109 до 85 г/л. Дальнейшее снижение гемоглобина приводит к клеточной гипоксии и прогрессированию анаэробного окисления. Уровень гемоглобина более 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.

3.4. Особенности состояния маточного гемостаза у рожениц с анемией

Послеродовой маточный гемостаз – сложный, многокомпонентный процесс, в котором выделяют три фактора: миогенный, тканевой и гемокоагуляционный.

При глубоком анализе публикаций, посвященных проблеме анемии у пациенток акушерского профиля, работ по комплексному изучению основных факторов маточного гемостаза нами найдено не было.

Для разработки наиболее рациональной профилактики кровотечений при родоразрешении беременных с различной степенью анемии, необходимо иметь четкое представление о состоянии основных факторов маточного гемостаза при данной патологии беременности до наступления самого кровотечения, то есть до или во время родов.

Учитывая вышеизложенное, мы провели комплексное исследование мышечного, тканевого и гемокоагуляционного факторов маточного гемостаза у пациенток с анемией различной степени тяжести.

3.4.1. Особенности миогенного фактора маточного гемостаза у рожениц с анемией

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 (контрольная группа) и у 92 пациенток, беременность которых осложнилась анемией. В группе с анемией у 40 женщин была анемия легкой степени (I подгруппа), у 40 – средней степени тяжести (II подгруппа) и у 12 женщин анемия тяжелой степени (III подгруппа).

В результате проведенного гистерографического исследования во время физиологической беременности (контрольная группа) зарегистрирована спонтанная сократительная активность матки, усиливающаяся с увеличением срока гестации. Изучение ритмических миометральных сокращений включало в себя качественный и количественный анализ гистерограмм. Качественное детектирование выявило различные контрактильные волны с выраженным

полиморфизмом, которые можно условно разделить на волны 1 и 2 порядка. К волнам 1 порядка мы относили высокоамплитудные длительные волны с выраженной фазой покоя между ними. Волны 2 порядка отличались значительно меньшей амплитудой и продолжительностью, большей частотой, а так же отсутствием паузы покоя между ними.

Проведенный анализ и статистическая обработка полученных результатов показали, что сократительная деятельность матки (СДМ) у женщин с физиологически развивающейся беременностью не отличалась от показателей пациенток с анемией легкой и средней степени, и была достоверно выше, чем у женщин с анемией тяжелой степени.

Исследование полученных данных показало, что спонтанная ритмическая СДМ при физиологически протекающей беременности характеризовалась следующими особенностями: у 17 (68%) женщин на гистерограммах регистрировались как волны 2, так и волны 1 порядка, в то время как у 8 (32%) – только волны 2 порядка. Первый вид ритмической СДМ – изотонические сокращения (волны 2 порядка) регистрировался у всех без исключения обследуемых женщин. К 40 неделям беременности амплитуда и продолжительность волн 2 порядка постепенно возрастали, количество их несколько уменьшалось.

Другой вид ритмической СДМ – изометрические сокращения (волны 1 порядка), регистрировались у подавляющего большинства беременных. К сроку родов амплитуда и продолжительность волн 1 порядка претерпели те же изменения, что и параметры волн 2 порядка, однако в более существенной мере, т.е. возросли. Количество волн 1 порядка, в отличие от волн 2 порядка, не уменьшилось, а увеличилось. Среднее значение эффективности СДМ в контрольной группе составило $4,52 \pm 0,19$ усл.ед. (Рис. 13).

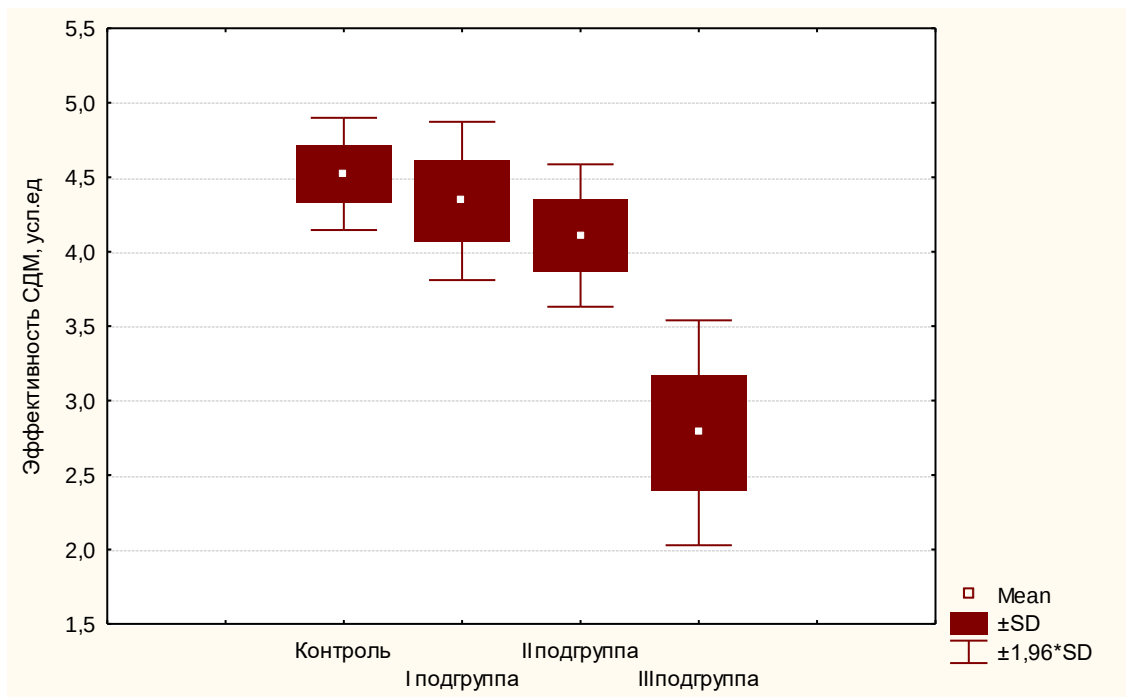


Рис. 13. Эффективность сократительной деятельности матки у женщин с физиологически протекающей беременностью и анемией различной степени тяжести

Анализ гистерограмм пациенток I и II подгрупп основной группы выявил схожие гестационные изменения сократительной деятельности матки. Так у беременных с легкой степенью анемии волны 2 порядка регистрировались в 67,5% случаев (27 беременных), волны 1 порядка регистрировались у 13 женщин (32,5%). Показатели гистерограмм беременных II подгруппы от результатов обследования контрольной группы также достоверно не отличались ($p > 0,05$). Волны 2 порядка наблюдались в 62,5% случаев (25 беременных), соответственно волны 1 порядка – в 36,5%. К доношенному сроку беременности амплитудные и частотные характеристики гистерограмм при анемии легкой и средней степени были идентичными группе контроля. Среднее значение эффективности СДМ в I подгруппе составило $4,34 \pm 0,27$ усл.ед. ($p=0,809$; $t=0,242$ по сравнению с контрольной группой), во II подгруппе - $4,10 \pm 0,24$ усл.ед. соответственно ($p=0,556$; $t=0,592$).

У женщин с анемией тяжелой степени на фоновых гистерограммах волны второго порядка регистрировались в 58,3% случаев (7 беременных), а амплитуда и продолжительность волн первого порядка была ниже аналогичных у беременных женщин контрольной группы. Эффективность СДМ в данной подгруппе

составила $2,78 \pm 0,38$ усл.ед. ($p=0,045$; $t=2,038$ по сравнению с контрольной группой). Полученные результаты свидетельствуют о снижении сократительной активности матки у женщин с выраженной анемией.

Проведенный корреляционный анализ связи показателей эффективности СДМ и концентрации гемоглобина показал наличие прямой положительной корреляционной связи средней силы ($r=0,65$; $p<0,001$) (Рис.14).

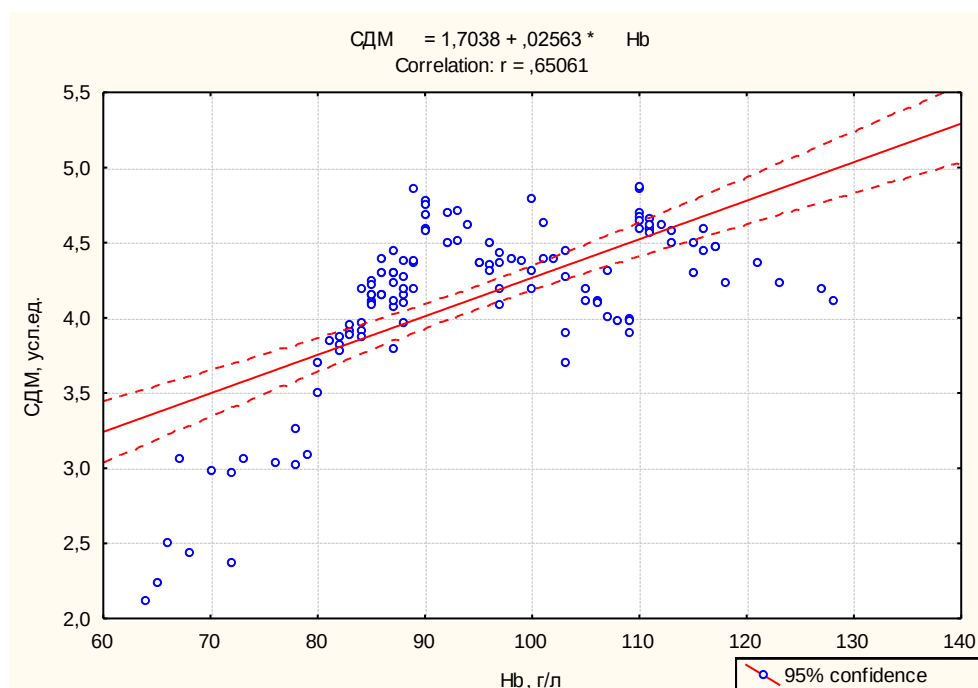


Рис. 14. Зависимость эффективности сократительной деятельности матки от показателей концентрации гемоглобина

Как видно из представленного графика эффективная сократительная способность матки сохранялась даже при снижении концентрации гемоглобина до 84 г/л (Рис. 14).

Учитывая наличие инертности миометрия у беременных с выраженной анемией, возникла необходимость проведения терапии, направленной на возбуждение сократительной деятельности матки. Терапия проводилась у 5 (41,6%) беременных с анемией тяжёлой степени. Для индукции родов применяли Мифепристон (ЗАО «Мир-Фарм», Россия) РN002340/01-2003г.

В нашей работе была исследована зависимость эффективности СДМ в родах от сроков развития анемии и ее длительности во время беременности (табл. 28, 29).

Таблица 28

Зависимость эффективности сократительной деятельности матки рожениц основной группы от сроков развития анемии во время беременности ($M \pm \sigma$)

Группы пациенток с анемией	Эффективность СДМ в родах, усл.ед.					
	I триместр		II триместр		III триместр	
	N	E	N	E	n	E
I подгруппа	3	34,5 $\pm$ 2,08	18	33,7 $\pm$ 2,28	19	34,7 $\pm$ 2,29
II подгруппа	5	30,3 $\pm$ 3,62	15	29,3 $\pm$ 2,67	20	30,2 $\pm$ 1,98
III подгруппа	2	5,25 $\pm$ 1,06	7	7,8 $\pm$ 1,34	3	14,6 $\pm$ 3,05

Примечание: n – количество пациенток; E – показатель эффективности сократительной деятельности матки

Как видно из таблицы 28, прослеживается 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. При этом было отмечено, что регистрация случаев тяжелой анемии была чаще в первой половине гестации, тогда как анемия легкой и средней степени чаще встречалась во второй половине беременности.

Также представляла интерес зависимость эффективности СДМ от продолжительности анемии во время беременности (табл. 29).

**Зависимость эффективности сократительной деятельности матки
рожениц основной группы от продолжительности анемии во время
беременности ($M \pm \sigma$)**

Группы пациенток с анемией	Эффективность СДМ в родах, усл.ед.					
	< 2 недель		2-4 Недели		> 4 недель	
	п	Е	N	Е	п	Е
I подгруппа	19	34,3±2,21	13	34,9±1,90	8	32,7±2,45
II подгруппа	19	30,3±2,69	9	29,1±1,68	12	29,7±2,41
III подгруппа	2	10,0±5,65	3	12,3±4,93	7	7,5±2,32

Примечание: п – количество пациенток; Е – показатель эффективности сократительной деятельности матки

Проведенный статистический анализ не выявил достоверных различий эффективности СДМ в группах женщин с различной продолжительностью анемии во время беременности, хотя у пациенток с тяжелой степенью анемии абсолютные значения показателя СДМ различались более чем в 1,5 раза. Отсутствие достоверных различий в этой подгруппе обусловлено большими размахами стандартного отклонения.

На основании результатов наших исследований выявлено, что у женщин контрольной группы объем кровопотери не превышал значений физиологической и составлял $209,6 \pm 24,95$ мл; у родильниц 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 (Рис. 15).

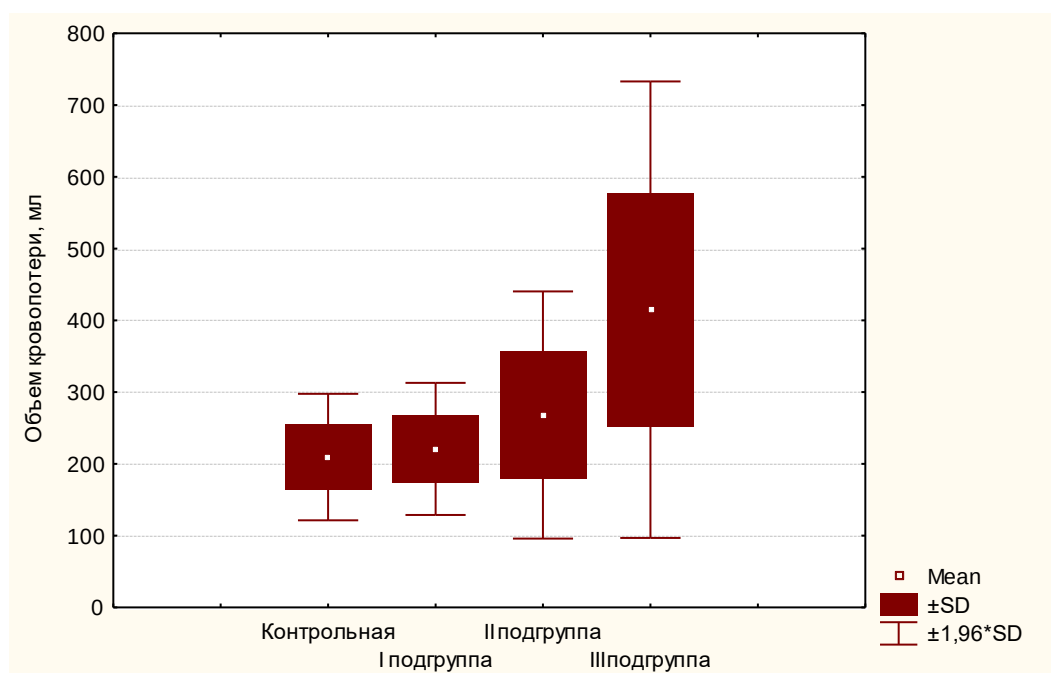


Рис. 15. Величина послеродовой кровопотери у женщин с физиологически протекающей беременностью и анемией различной степени тяжести

Мы провели оценку взаимосвязи между сократительной активностью матки и величиной кровопотери (Рис. 16). Проведенный корреляционный анализ между этими переменными выявил наличие отрицательной корреляционной связи средней силы ($r = -0,543$).

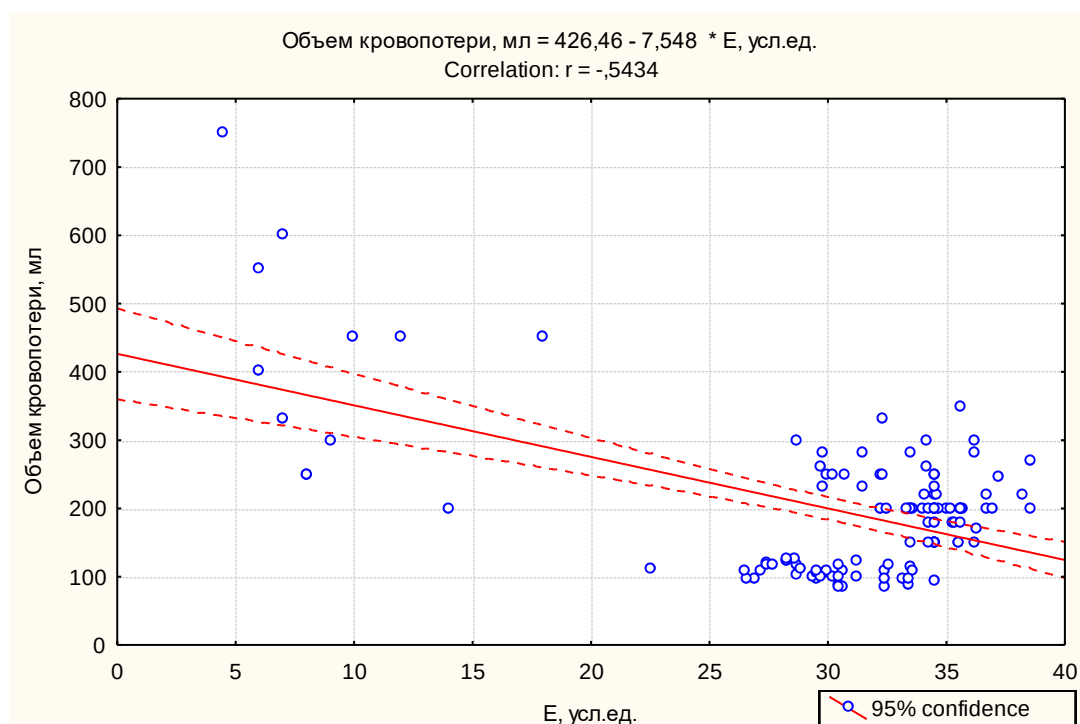


Рис. 16. Зависимость величины кровопотери от эффективности СДМ в обследуемых группах

Таким образом, прослеживается обратная зависимость между эффективностью сократительной активностью матки и величиной кровопотери в послеродовом периоде.

Проведенный анализ зависимости СДМ от показателя эффективности кислородного обмена показал наличие достоверной положительной сильной корреляционной связи между этими показателями ($r = 0,8091$, $p < 0,001$) (Рис. 17).

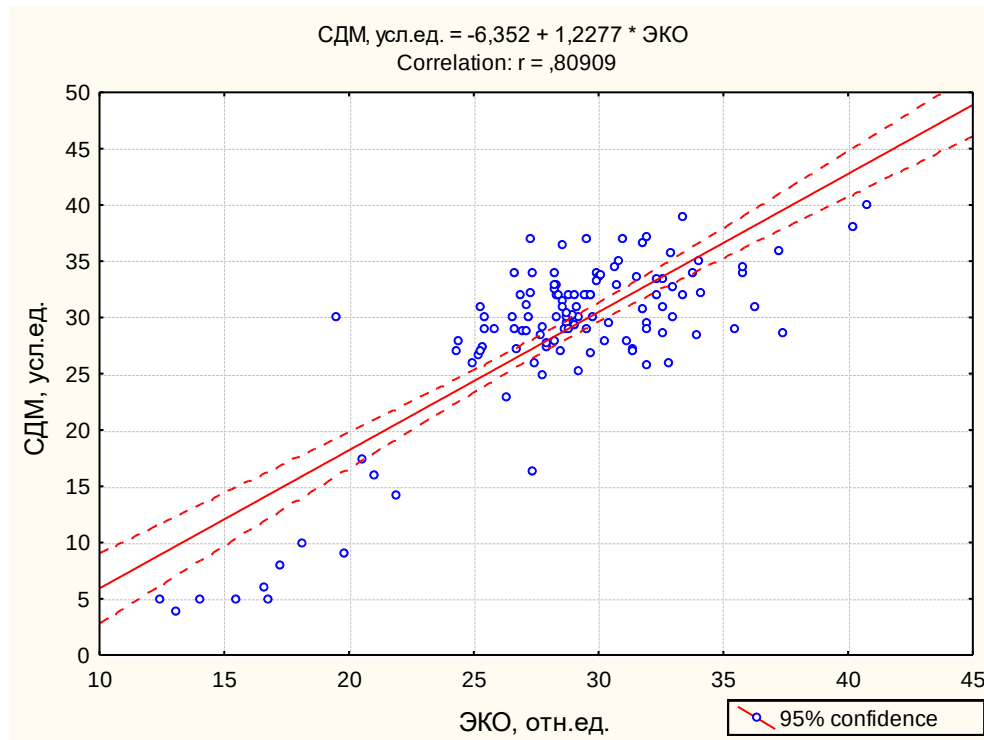


Рис. 17. Зависимость сократительной деятельности матки от эффективности кислородного обмена

Таким образом, эффективность сократительной деятельности матки зависит не столько от концентрации гемоглобина, сколько от адекватности перфузии и кислородного обеспечения тканей при анемии.

Выявленные изменения сократительной деятельности матки у женщин с повышенной кровопотерей при анемии, подтверждают несомненную роль мышечного фактора в осуществлении маточного гемостаза, однако сопоставление показателей сократительной активности матки с величиной кровопотери в каждом конкретном случае дало возможность установить, что у некоторых женщин с патологической кровопотерей эффективность моторной

деятельности матки была достаточно высока. Это свидетельствуют о том, что гемостаз в матке зависит не только от сокращения и ретракции мышц матки, но и от других, не менее значимых факторов. Следовательно, у женщин с выраженной анемией механизм маточного гемостаза представляется сложным процессом, включающим многокомпонентный гемостатический комплекс. Поэтому одностороннее высокоэффективное воздействие только на мышечные факторы не обеспечивает маточный гемостаз при данной патологии беременности.

3.4.2. Особенности тканевого фактора маточного гемостаза у рожениц с анемией

Органно-тканевые условия гемостаза у рожениц с анемией в настоящее время изучены недостаточно. Известно, что активность тканевых факторов обусловлена, прежде всего, функциональными способностями плаценты. Плацента является по существу сосудистым органом, играющим основную роль в процессе гемостаза на плацентарной площадке. Один грамм нормально развивающейся плаценты содержит 2000 усл. ед. тромбопластина, освобождение которого в момент отделения плаценты обуславливает адекватное тромбообразование сосудов плацентарной площадки. При тканевой гипоксии формируется функциональная недостаточность плацентарной ткани, которая гипотетически может приводить к нарушению маточного гемостаза на органно-тканевом уровне.

Для изучения зависимости гемокоагуляционной активности плаценты от её функционального состояния и патоморфологических изменений было проведено сравнительное изучение влияния экстрактов плаценты здоровых рожениц и рожениц с анемией различной степени тяжести на свертывающие свойства крови этих же женщин.

Были выполнены исследования по 2 тестам коагулограммы с четырьмя разведениями экстрактов плаценты (ЭП). Было установлено, что ЭП рожениц с уровнем гемоглобина 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 толерантность плазмы к гепарину (в 12,4 раза). Исследования гемокоагуляционной активности ЭП рожениц с легкой степенью анемии достоверных различий с показателями контрольной группы не выявили (табл. 29).

На основании проведенных исследований установлено, что гемокоагуляционная активность ЭП рожениц с анемией средней и тяжелой степени была ниже, чем у рожениц контрольной группы (табл. 29). ЭП рожениц с анемией средней степени в разведении 1:10 сокращали время рекальцификации в 5,6 раза, в разведении $1:10^3$ в 2,0 раза, в разведении $1:10^5$ – в 1,3 раза, однако достоверно различались с показателями контрольной группы лишь при разведении $1:10^5$ ($p < 0,05$). Толерантность плазмы к гепарину 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 $1:10^3$ – в 1,5 раза, в разведении $1:10^5$ – в 1,2 раза и достоверно отличалось от результатов контрольной группы ($p < 0,001$).

Толерантность плазмы к гепарину под влиянием разведения ЭП рожениц III подгруппы в разведении 1:10 увеличивалась значительно меньше (в 7,6 раза), а при разведении $1:10^3$ и $1:10^5$ стало несущественным (в 1,2 и 1,1 раза), хотя и достоверно различимым ($p < 0,001$).

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 _к =1,000	41,7±2,3 p _к =0,763	64,6±5,5 p _к =0,543
	II подгруппа (n=40)	96,4±5,3	17,0±3,9 p _к =0,251	47,8±3,6 p _к =0,052	72,4±6,8 p _к =0,010 *
	III подгруппа (n=12)	111,2±6,5	24,5±3,0 p _к =0,000 **	73,5±16,5 p _к =0,000 **	94,7±8,6 p _к =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 _к =0,744	142,2±7,8 p _к =0,611	251,4±14,3 p _к =0,861
	II подгруппа (n=40)	424,5±22,8	45,3±6,5 p _к =0,000 **	224,3±15,0 p _к =0,000 **	350,2±29,6 p _к =0,000 **
	III подгруппа (n=12)	446,2±26,5	58,6±8,8 p _к =0,000 **	372,2±20,3 p _к =0,000 **	413,3±13,3 p _к =0,000 **

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

Проведенные исследования показали достоверные различия в активности ЭП у рожениц без анемии и у рожениц с анемией средней и тяжелой степени. Результаты изучения гемокоагуляционной активности экстрактов плаценты убедительно свидетельствует, что она у рожениц с анемией тяжелой степени значительно ниже, чем у группы контроля. При разведении экстрактов плаценты гемокоагуляционная активность быстрее и значительнее снижается у рожениц с выраженной анемией, чем у рожениц с нормальным уровнем гемоглобина. Также отмечено, что тромбогенная функция плаценты ниже у рожениц с тяжелой степенью анемии, по сравнению с роженицами с анемией средней степени. При этом не выявлено зависимости гемокоагуляционной активности экстрактов плаценты от сроков развития и продолжительности

анемии во время беременности (табл. 31 и 32). Отсутствие достоверности различий может быть объяснено малым количеством пациенток в подгруппах, тем не менее, тенденция к снижению тромбогенной и повышению антигепариновой активности плаценты просматривается.

Таблица 31

Зависимость свертывающей активности экстрактов плаценты от степени тяжести, сроков развития и продолжительности течения анемии

Сроки развития и продолжительность течения анемии	Время рекальцификации плазмы, с		
	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени
Возникла в I триместре	13,7±1,35	16,4±4,54	27,7±1,06
Возникла во II триместре	14,0±1,48 $p_I=0,939$	17,3±4,29 $p_I=0,817$	23,7±2,69 $p_I=0,258$
Возникла в III триместре	14,0±1,62 $p_I=0,938$ $p_{II}=1,000$	16,9±3,73 $p_I=0,904$ $p_{II}=0,890$	24,4±3,87 $p_I=0,301$ $p_{II}=0,812$
Продолжительность менее 2 недель	14,1±1,45	16,1±4,16	23,5±4,94
Продолжительность от 2 до 4 недель	13,9±1,82 $p_2=0,912$	16,6±2,21 $p_2=0,869$	24,1±3,58 $p_2=0,851$
Продолжительность более 4 недель	13,8±1,28 $p_2=0,888$ $p_{2-4}=0,957$	17,6±4,28 $p_2=0,630$ $p_{2-4}=0,790$	25,1±2,74 $p_2=0,651$ $p_{2-4}=0,969$

Примечание: p_I – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых анемия развилась в I триместре; p_{II} – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых анемия развилась во II триместре; p_2 – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых длительность анемии не превышала 2 недель; p_{2-4} – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых длительность анемии была от 2 до 4 недель; * - при $p<0,05$

Зависимость антигепариновой активности экстрактов плаценты от степени тяжести, сроков развития и продолжительности течения анемии

Сроки развития и продолжительность течения анемии	Толерантность плазмы к гепарину, с		
	Анемия легкой степени	Анемия средней степени	Анемия тяжелой степени
Возникла в I триместре	33,7±0,58	49,3±6,74	68,0±1,41
Возникла во II триместре	33,7±1,29 $p_I=0,979$	49,1±6,71 $p_I=0,967$	55,7±8,40 $p_I=0,068$
Возникла в III триместре	31,1±1,37 $p_I=0,382$ $p_{II}=0,122$	41,6±4,06 $p_I=0,089$ $p_{II}=0,002^*$	59,3±9,81 $p_I=0,126$ $p_{II}=0,487$
Продолжительность менее 2 недель	31,9±1,55	46,5±7,15	57,5±13,43
Продолжительность от 2 до 4 недель	32,5±1,58 $p_2=0,763$	48,2±6,73 $p_2=0,813$	59,6±9,34 $p_2=0,691$
Продолжительность более 4 недель	34,7±1,19 $p_2=0,210$ $p_{2-4}=0,225$	43,6±5,93 $p_2=0,453$ $p_{2-4}=0,580$	58,5±9,11 $p_2=0,875$ $p_{2-4}=0,861$

Примечание: p_I – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых анемия развилась в I триместре; p_{II} – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых анемия развилась во II триместре; p_2 – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых длительность анемии не превышала 2 недель; p_{2-4} – достоверность различий по сравнению с пациентками, у которых длительность анемии была от 2 до 4 недель; * - при $p<0,05$

Проведенный корреляционный анализ показал, что величина послеродовой кровопотери с гемокоагуляционной активностью плаценты связана в большей степени, чем с показателем эффективности СДМ ($r = 0,87$ против $r = -0,54$). При этом снижение свертывающей активности ЭП у групп рожениц с анемией в большей степени зависило от уменьшения тромбопластической активности экстрактов, т.е. имелось менее выраженное снижение влияния ЭП на тест толерантности к гепарину и более значительное уменьшение теста рекальцификации (Рис. 18 и Рис. 19), хотя эти различия были не существенными.

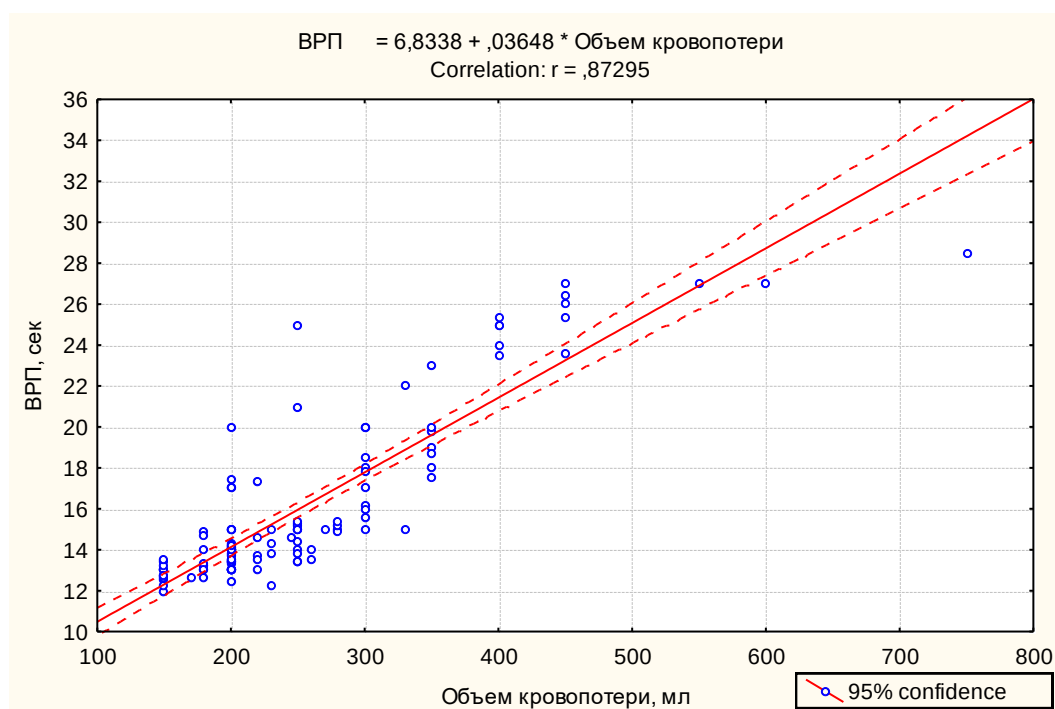


Рис. 18. Зависимость величины послеродовой кровопотери от тромбопластической активности плаценты

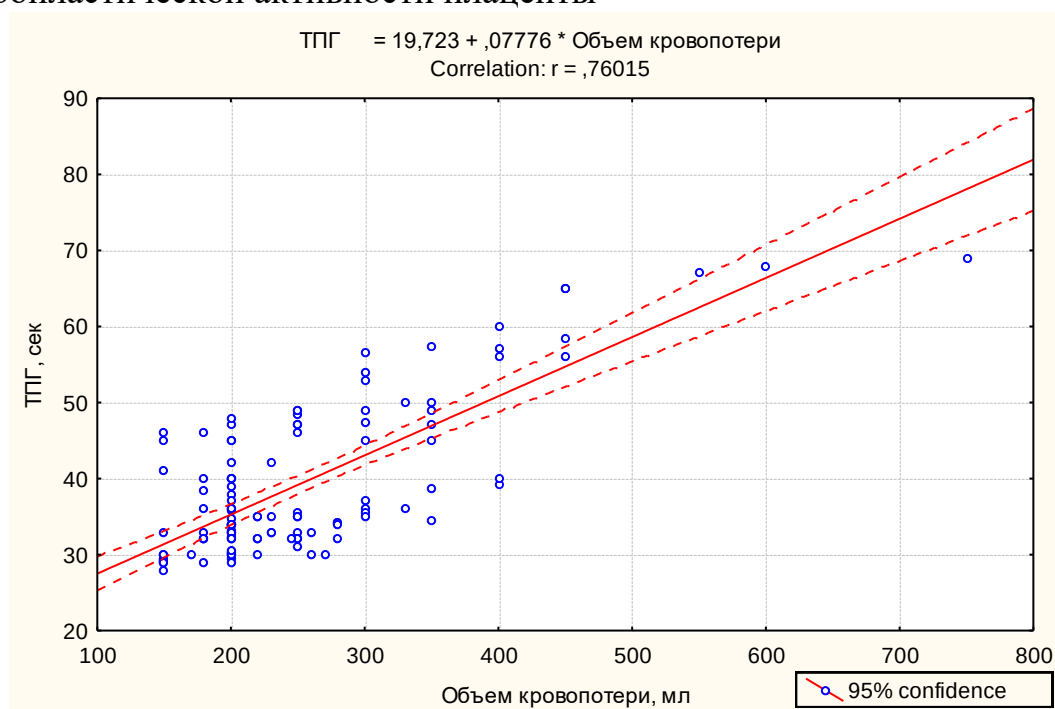


Рис. 19. Зависимость величины послеродовой кровопотери от антигепариновой активности плаценты

Нами было установлено, что у рожениц с анемией тяжелой степени и с максимальным объемом послеродовой кровопотери (750 мл) свертывающая активность ЭП существенно ниже, чем у рожениц с физиологической кровопотерей в родах (не более 200 мл).

Кроме того определено, что кровь, вытекающая из матки после отделения последа, в норме обладает высоким тромбогенным потенциалом, который зависит в значительной степени от попадания в нее большого количества тканевых инициаторов свертывания крови фетоплацентарной природы. Анализ полученных результатов показал, что у женщин с нормальной кровопотерей, время свертывания крови, вытекающей из матки вслед за отделившимся последом, составляет $19,2 \pm 1,6$ с. В то же время у обследованных женщин основной группы с ранними послеродовыми кровотечениями, время свертывания маточной крови сразу после выделения последа было равно $82,4 \pm 7,5$ с ($p < 0,001$).

Таким образом, снижение гемокоагуляционной активности тканевых факторов существенно ухудшает местные условия гемостаза у женщин с выраженной анемией и, прежде всего, определяет возникновение кровотечений в послеродовом периоде.

Поскольку патоморфологические изменения плацентарной ткани хорошо визуализируются при ультразвуковом исследовании, в нашей работе мы попытались найти определенную зависимость между различными эхокартинами плаценты и функциональной активностью тканевого фактора гемостаза у женщин с анемией.

При выполнении плацентометрии в данной группе толщина плаценты составляла $32,8 \pm 0,47$ мм, соотношение диаметра и толщины плаценты – 7,4:1.

При макроскопическом исследовании плацент женщин с легкой степенью анемии полученные результаты не отличались от показателей группы контроля. Дегенеративные изменения не выявлены ни в одном случае. Среднее значение толщины плацент составляло $33,4 \pm 0,53$ мм, соотношение диаметра и толщины плаценты – 7,1:1.

У женщин II подгруппы основной группы выявлены инфаркты, занимающие около 7% площади плаценты. Толщина плаценты в этой подгруппе составила $27,64 \pm 1,23$ мм, соотношение между диаметром и толщиной плаценты – 6,7:1.

При микроскопии плацентарной ткани у женщин с выраженной анемией более чем в 20% случаев выявлялся склероз и фибриноидный некроз ворсин, ишемичные капилляры, фибриноидные тромбы, большое количество синцитиальных узелков, очаговые фибриноидные и дистрофические изменения в хориальном эпителии, увеличенное содержание коллагена (Рис. 20).

В подгруппе женщин с тяжелой степенью анемии дегенеративные изменения носили более выраженный характер (Рис. 21) и занимали около 12% площади плаценты. Толщина плаценты соответствовала $22,00 \pm 0,62$, соотношение между диаметром и толщиной плаценты было 5,5:1.

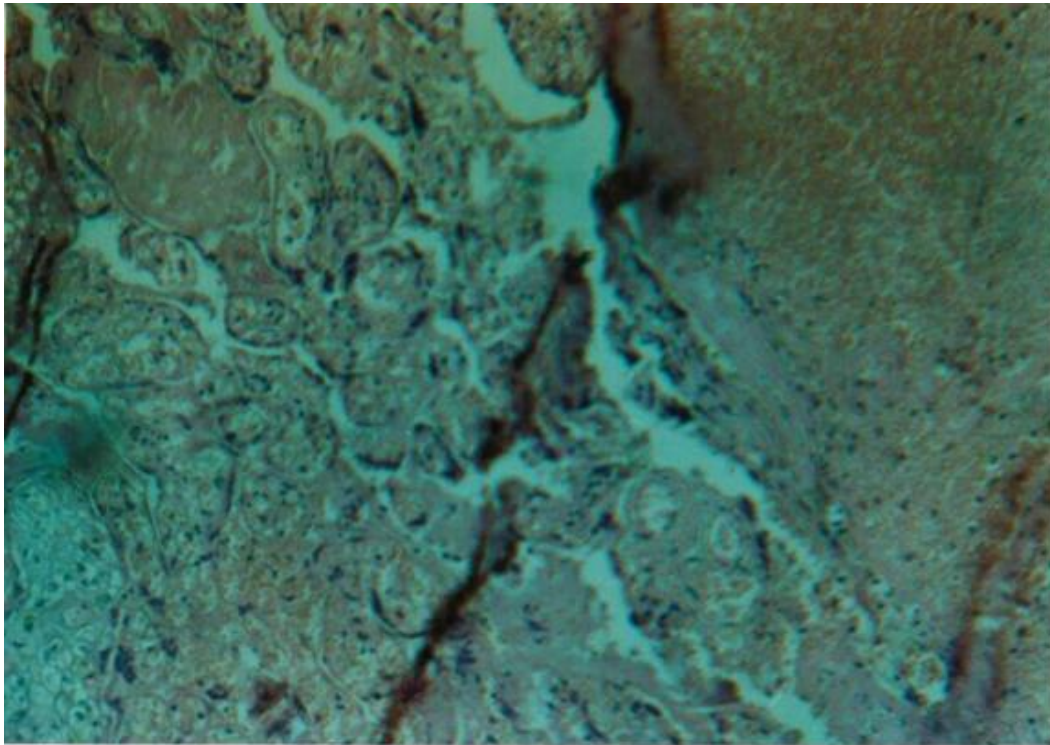


Рис. 20. Гистологическое строение плаценты при анемии средней степени. Кровоизлияния как проявление плацентарной недостаточности. Окраска гематоксилин-эозином $\times 80$.

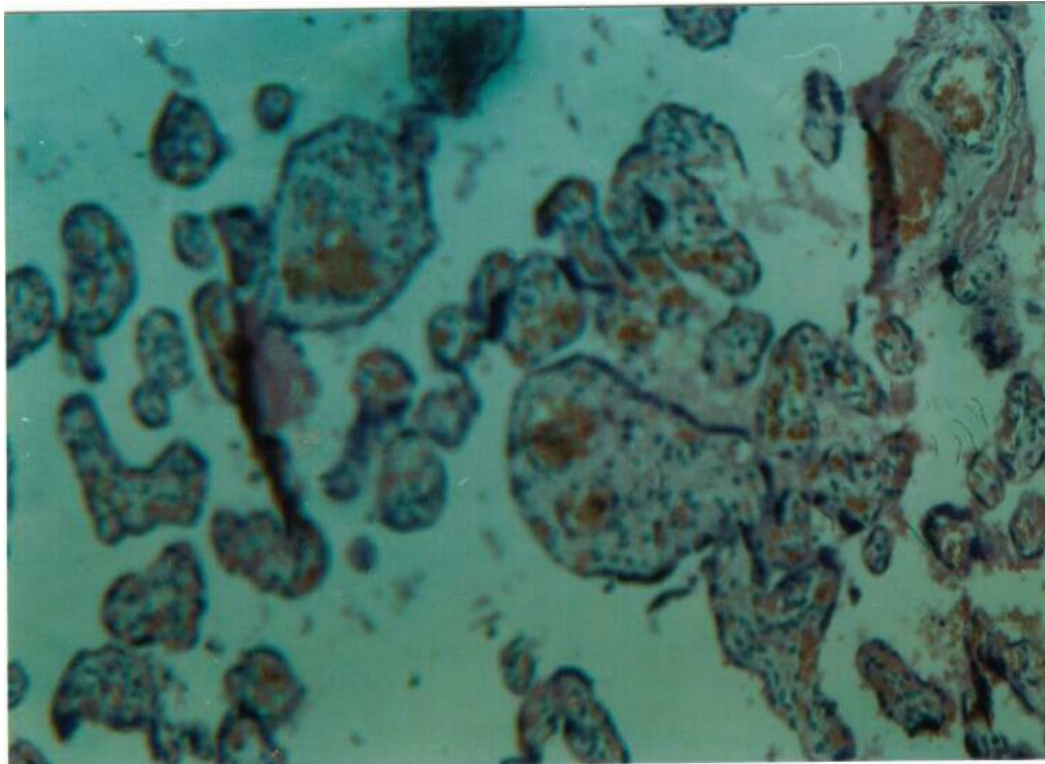


Рис. 21. Гистологическое строение плаценты при анемии тяжелой степени. Компенсаторный ангиоматоз терминальных ворсин с увеличением синцитиальных узелков и уменьшением межворсинчатого пространства. Окраска гематоксилин-эозином $\times 80$.

Наши исследования показали, что площадь дегенеративных изменений зависела от сроков возникновения анемии и, в меньшей степени, от продолжительности ее течения (табл. 33).

Как видно из таблицы 33, чем раньше развивалась и дольше присутствовала выраженная анемия, тем большая площадь дегенеративных изменений выявлялась в плацентарной ткани. При раннем развитии и течении анемии более 4 недель мы констатировали прогрессивное истончение плаценты.

Корреляционный анализ взаимосвязи гемокоагуляционной активности экстрактов плаценты и выраженности дегенеративных изменений в плаценте у женщин с выраженной анемией показал наличие положительной корреляционной связи средней силы, при этом коэффициент корреляции был выше с показателем, отражающим тромбогенную активность плаценты (рис. 22 и рис. 23).

Зависимость площади дегенеративных участков в плаценте женщин с выраженной анемией, от сроков ее развития и продолжительности течения (в %)

Сроки развития и продолжительность течения анемии Статистические показатели	Площадь дегенеративных участков в плаценте (%)			
	Анемия средней степени		Анемия тяжелой степени	
	N	Площадь дегенеративных изменений в %	n	Площадь дегенеративных изменений в %
Возникла в I триместре	5	9,40%	2	15,00%
Возникла во II триместре	15	8,55%	7	10,25%
Возникла в III триместре	20	7,17%	3	10,25%
Продолжительность менее 2 недель	19	7,27%	2	7,50%
Продолжительность от 2 до 4 недель	9	7,65%	3	10,75%
Продолжительность более 4 недель	12	7,17%	7	10,72%

Примечание: показатель «площадь дегенеративных изменений» представлен в виде средней арифметической значения

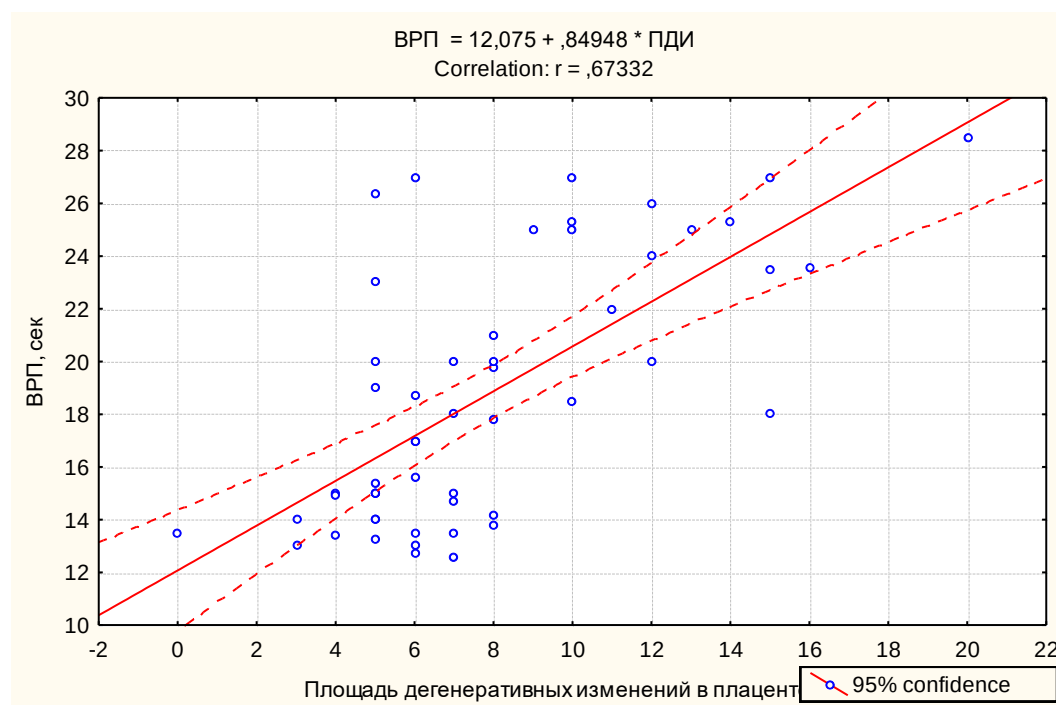


Рис. 22. Зависимость тромбогенной активности плаценты от площади дегенеративных изменений в плаценте

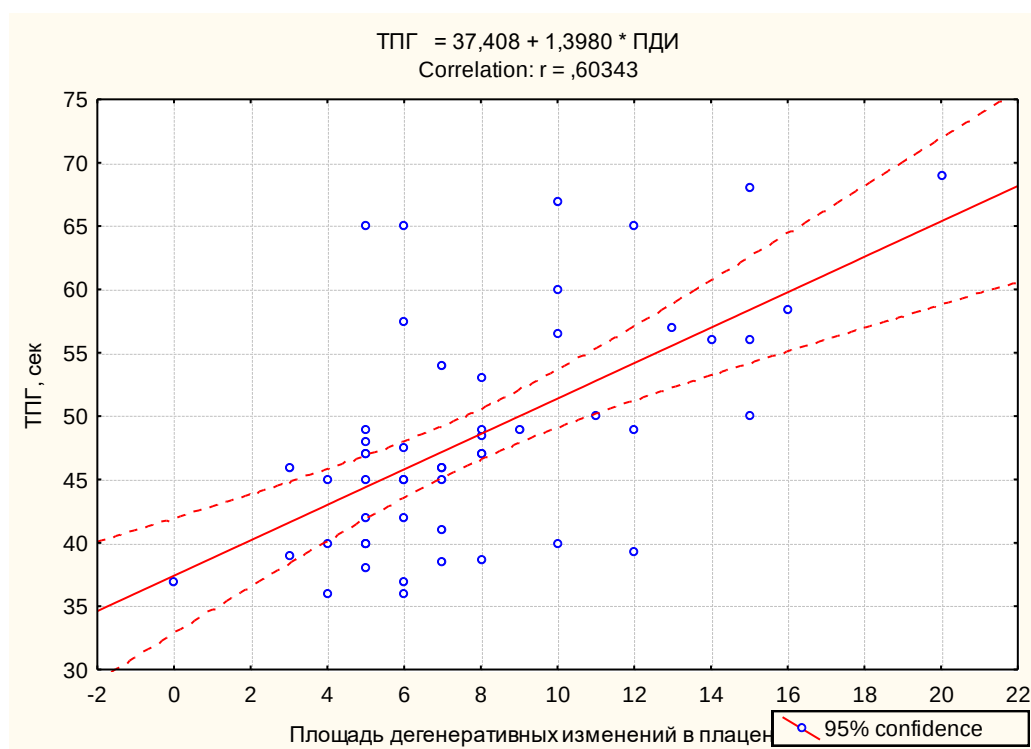


Рис. 23. Зависимость антигепариновой активности плаценты от площади дегенеративных изменений в плаценте

При проведении ультразвуковой сонографии плаценты в третьем триместре (37-38 недель беременности) у здоровых беременных (контрольная группа) плацента визуализировалась как гомогенное эхонегативно-эхопозитивное образование. В 28% случаев (7 пациенток) выявлена II степень зрелости плаценты, в 68% случаев (17 пациенток) констатирована III-а степень зрелости плаценты и невыраженные дегенеративные изменения в анатомии плаценты выявлены лишь у одной пациентки, что составило 4% (табл. 34).

Ультразвуковая картина плаценты у беременных I подгруппы была идентична контрольной группе.

При анемии средней и тяжелой степени тяжести мы в 100% случаев определяли плаценту в III стадии созревания с различной степенью выраженности эхогенных зон (Табл. 33). По мере утяжеления степени анемии выявлены характерные изменения эхокартины паренхимы плаценты в сторону увеличения количества эхогенных структур, которые являются эквивалентом участков дегенеративно измененной плацентарной ткани. Ультрасонографическая картина базального слоя также менялась в сторону увеличения эхопозитивных

участков. При тяжелой степени анемии III-б степень созревания плаценты регистрировалась в 75% случаев.

Таблица 34

Доля экзогенных участков в паренхиме плаценты у женщин контрольной и основной группы

Группы пациенток	Степень зрелости плаценты					
	II-III		III-а		III-б	
	п	%	N	%	п	%
Контрольная группа	7	28	17	68	1	4
I подгруппа	12	30	28	70	-	-
II подгруппа	-	-	31	77,5	9	22,5
III подгруппа	-	-	3	25,0	9	75,0

Примечание: п – количество пациенток; % - к общему числу пациенток в подгруппе

Проведение анализа зависимости активности тканевых факторов плаценты от показателей газообмена тканей выявило наличие прямой сильной положительной корреляционной связи ($r = 0,7219$, $p < 0,001$) (Рис. 24).

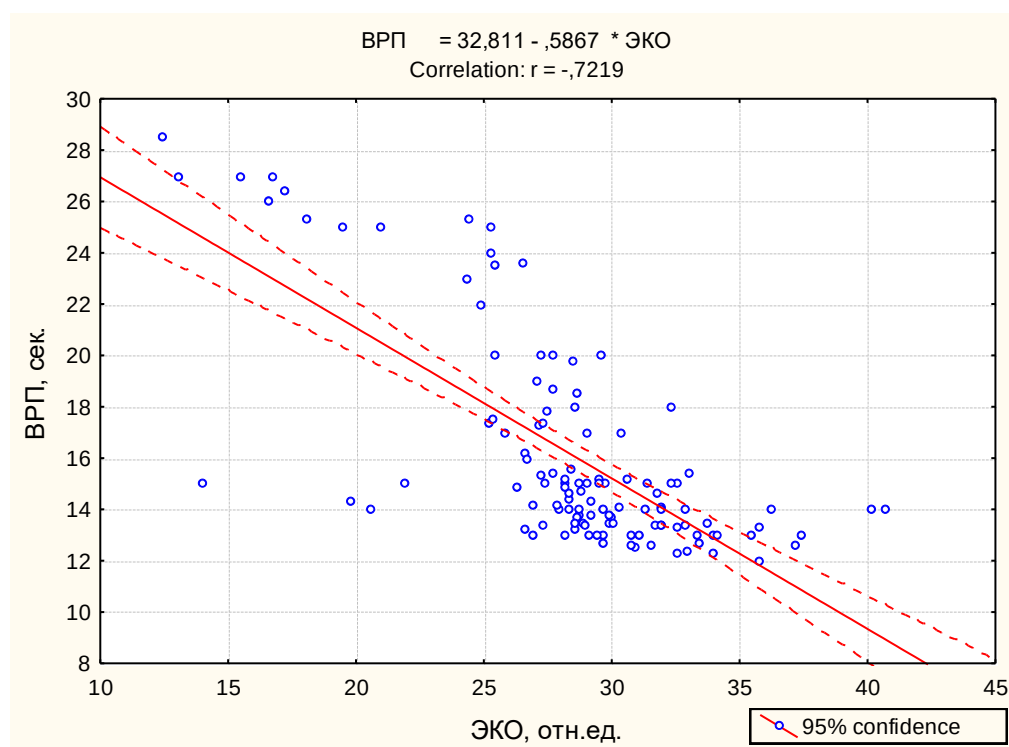


Рис. 24. Зависимость времени рекальцификации плазмы, индуцированного гомогенизатами экстрактов плаценты, от эффективности кислородного обмена.

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 на увеличение объемов послеродовой кровопотери.

3.4.3. Особенности коагуляционного гемостаза у женщин с анемией

Согласно современным данным патологическая акушерская кровопотеря практически всегда сопряжена с гемокоагуляционными нарушениями гемостаза. Однако исследования особенностей свертывающей системы крови при анемии единичны, а данные о взаимосвязи гемокоагуляционных изменений с другими звеньями маточного гемостаза при анемии отсутствуют вовсе. В связи с этим мы провели комплексные исследования внутрисосудистых условий гемостаза у 117 женщин, включенных в контрольную и основную группы.

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 (табл. 35). Коагулограммы пациенток с анемией средней степени тяжести достоверно отличались только по двум показателям – протромбиновому времени (ПВ) и толерантности плазмы к гепарину (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, протромбиновому индексу (ПТИ), ТПГ. Межподгрупповая разница была более выражена по сравнению с показателями II подгруппы, что может объясняться более выраженной гемодилуцией (табл. 35).

Показатели состояния внутрисосудистого гемостаза у беременных контрольной группы и с анемией различной степени тяжести

Показатель коагулограммы	Этап исслед ования	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа		
			I подгруппа (n = 40)	II подгруппа (n = 40)	III подгруппа (n = 12)
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	До родов	322,0 $\pm$ 24,3	314,5 $\pm$ 34,2 $p_k=0,373$	307,4 $\pm$ 44,7 $p_k=0,112$	177,8 $\pm$ 22,5 $p_k=0,000^{***}$
	После родов	308,5 $\pm$ 33,7 $p_d=0,082$	305,8 $\pm$ 12,3 $p_k=0,673$ $p_d=0,205$	312,3 $\pm$ 27,8 $p_k=0,640$ $p_d=0,566$	198,4 $\pm$ 37,1 $p_k=0,000^{***}$ $p_d=0,014$
АДФ агрегация тромбоцитов, %	До родов	83,3 $\pm$ 4,2	87,6 $\pm$ 6,4 $p_k=0,235$	78,5 $\pm$ 3,4 $p_k=0,096$	56,8 $\pm$ 7,8 $p_k=0,000^{***}$
	После родов	89,2 $\pm$ 7,6 $p_d=0,092$	86,5 $\pm$ 5,5 $p_k=0,466$ $p_d=0,750$	75,3 $\pm$ 6,7 $p_k=0,000^{***}$ $p_d=0,317$	54,3 $\pm$ 7,2 $p_k=0,000^{***}$ $p_d=0,525$
АПТВ, сек	До родов	26,7 $\pm$ 1,5	27,7 $\pm$ 0,2 $p_k=0,374$	27,3 $\pm$ 0,7 $p_k=0,677$	28,2 $\pm$ 1,1 $p_k=0,439$
	После родов	24,2 $\pm$ 2,2 $p_d=0,199$	25,5 $\pm$ 0,3 $p_k=0,342$ $p_d=0,002^*$	28,0 $\pm$ 1,1 $p_k=0,035$ $p_d=0,603$	30,4 $\pm$ 1,1 $p_k=0,009^{**}$ $p_d=0,152$
ПВ, сек	До родов	14,3 $\pm$ 0,1	14,2 $\pm$ 0,2 $p_k=0,872$	15,6 $\pm$ 0,1 $p_k=0,007^{**}$	16,4 $\pm$ 0,3 $p_k=0,001^{**}$
	После родов	14,7 $\pm$ 0,3 $p_d=0,530$	14,0 $\pm$ 0,2 $p_k=0,329$ $p_d=0,752$	15,3 $\pm$ 0,3 $p_k=0,465$ $p_d=0,636$	15,8 $\pm$ 0,1 $p_k=0,191$ $p_d=0,353$
ПТИ, %	До родов	99,7 $\pm$ 2,4	101,2 $\pm$ 4,1 $p_k=0,599$	97,1 $\pm$ 3,7 $p_k=0,344$	90,9 $\pm$ 4,7 $p_k=0,002^{**}$
	После родов	101,0 $\pm$ 4,6 $p_d=0,625$	97,8 $\pm$ 1,2 $p_k=0,148$ $p_d=0,143$	93,5 $\pm$ 1,1 $p_k=0,000^{***}$ $p_d=0,104$	83,3 $\pm$ 1,3 $p_k=0,000^{***}$ $p_d=0,005^{**}$
Фибриноген, г/л	До родов	3,6 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,3 $p_k=0,907$	3,5 $\pm$ 0,6 $p_k=0,928$	3,3 $\pm$ 0,4 $p_k=0,769$
	После родов	3,7 $\pm$ 0,2 $p_d=0,897$	3,7 $\pm$ 0,5 $p_k=1,000$ $p_d=0,823$	3,3 $\pm$ 0,2 $p_k=0,551$ $p_d=0,823$	3,0 $\pm$ 0,9 $p_k=0,450$ $p_d=0,794$
Фибринолиз, мин	До родов	17,4 $\pm$ 2,3	14,3 $\pm$ 1,1 $p_k=0,087$	15,1 $\pm$ 0,8 $p_k=0,167$	12,3 $\pm$ 1,1 $p_k=0,034$
	После родов	21,0 $\pm$ 4,1 $p_d=0,161$	17,7 $\pm$ 2,3 $p_k=0,191$ $p_d=0,069$	19,2 $\pm$ 3,6 $p_k=0,535$ $p_d=0,054$	27,6 $\pm$ 2,8 $p_k=0,043^*$ $p_d=0,000^{***}$
ТПГ, сек	До родов	384,5 $\pm$ 13,5	382,1 $\pm$ 8,2 $p_k=0,607$	360,3 $\pm$ 13,2 $p_k=0,000^{***}$	334,2 $\pm$ 34,2 $p_k=0,000^{***}$
	После родов	396,6 $\pm$ 18,8 $p_d=0,038^*$	392,0 $\pm$ 13,4 $p_k=0,427$ $p_d=0,036^*$	384,2 $\pm$ 12,5 $p_k=0,031^*$ $p_d=0,000^{***}$	379,7 $\pm$ 24,8 $p_k=0,024^*$ $p_d=0,000^{***}$
РФМК, мг/100 мл	До родов	13,8 $\pm$ 2,4	11,2 $\pm$ 1,3 $p_k=0,174$	12,6 $\pm$ 1,2 $p_k=0,518$	15,6 $\pm$ 1,4 $p_k=0,456$

Показатель коагулограммы	Группа	Этап исслед ования	Контрольная группа (n = 25)	Основная группа		
				I подгруппа (n = 40)	II подгруппа (n = 40)	III подгруппа (n = 12)
D-димеры, мкг/мл		После родов	15,4±2,1 p _д =0,454	12,2±1,7 p _к =0,116 p _д =0,565	12,7±2,8 p _к =0,266 p _д =0,960	16,2±4,3 p _к =0,754 p _д =0,803
		До родов	1,0±0,1	1,0±0,1 p _к =1,000	1,1±0,2 p _к =0,873	1,3±0,0 p _к =0,518
		После родов	1,0±0,1 p _д =1,000	1,0±0,1 p _к =1,000 p _д =1,000	1,1±0,1 p _к =0,832 p _д =1,000	1,4±0,0 p _к =0,390 p _д =0,328

Примечание: n – количество женщин; p_к – достоверность различий по сравнению с группой контроля; p_д – достоверность различий по сравнению с показателями этой же группы до родоразрешения; * - при p<0,05, ** - при p<0,01, *** - при p<0,001

В послеродовом периоде у пациенток контрольной группы и родильниц с невыраженной анемией достоверные различия были выявлены по ТПГ и активности плазменных факторов гемокоагуляции, что также можно связать с усилением гемодилюции, которая нарастает не столько из-за объема кровопотери, сколько из-за различий в интенсивности инфузионной поддержки. С утяжелением анемии и, соответственно, с объемом 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. Концентрация фибриногена при этом снижалась недостоверно. Достоверное снижение фибринолиза при выраженной анемией в послеродовом периоде объясняется назначением в этой группе селективного антифибринолитика – Транексама в дозировке 10 мг/кг. Следует отметить, что показатели, характеризующие уровень тромбинемии, в группах не различались независимо от этапа исследования, что отвергает гипотезу коагулопатии потребления у пациентов с анемией.

В заключении к главе 3.4. можно выделить следующие положения: только тяжелая анемия может приводить к значимым нарушениям маточного гемостаза, в основном за счет его миогенного и тканевого звеньев. Видимой причиной нарушений в указанных системах маточного гемостаза является ухудшение перфузионно-метаболических отношений вследствие гемической гипоксии, что подтверждено

результатами главы 3.3. нашего исследования. Роль внутрисосудистого компонента маточного гемостаза при анемии представляется несущественной. Гемокоагуляционные изменения при выраженной анемии носят характер дилуционной коагулопатии.

3.5. Разработка и оценка эффективности комбинированного метода профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений

Обязательным компонентом коррекции местного маточного гемостаза, после родоразрешения пациенток с выраженной анемией через естественные родовые пути, явилось использование разработанного комплекса устройств для диагностики и лечения маточных послеродовых осложнений (рис. 25, 26, 27, 28) и внутриматочное введение тромбогенной смеси: 5% раствор транексама – 50 мл; сухого тромбина – 500 Ед и 12,5% раствора этамзилата натрия – 4 мл.

На способы лечения маточного кровотечения получено шесть патентов: патент на способ (Патент на изобретение № 2347589 ИЗ №2007 136011 от 01.10.2007) и четыре патента на устройство для остановки маточного кровотечения (Патент на полезную модель № 68883 ИЗ №2007 136011 от 01.10.2007; Патент на полезную модель № 81633 ИЗ №2008 151889 от 29.12.2008; Патент на полезную модель № 81634 ИЗ №2008 151889 от 29.12.2008; Патент на полезную модель № 81635 ИЗ №2008 151889 от 29.12.2008); Патент на способ и устройство для его осуществления № 2405479 С1 от 02.07.2009.

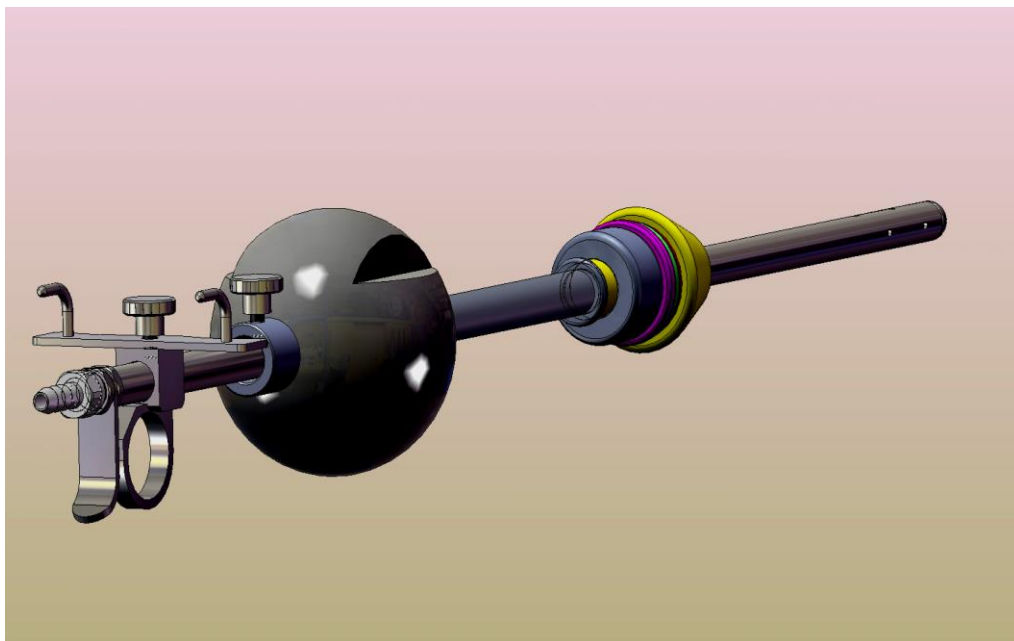


Рис. 25. Промышленный образец устройства для осуществления баллонной тампонады матки

Способ остановки маточного кровотечения заключается в следующем: парантерально вводят утеротонические и гемостатические средства, в полость

родовых путей вводят предварительно сформированное устройство в виде сложенного внутриматочного резинового баллонного катетера, с уложенными на его внешней поверхности ирригирующей и дренажными трубками. Устройство располагают в полости родовых путей от входа во влагалище до дна матки, фиксируя проксимальный конец баллонного катетера во входе во влагалище. В баллонный катетер под визуальным контролем нагнетают помпой стерильный физиологический раствор до момента остановки кровотечения, фиксируя величину давления остановки кровотечения. Регистрируют изменения давления в баллоне катетера, по которым судят об изменениях тонуса матки – повышение давления оценивают как восстановление сократительной активности, после чего поэтапно снижают нагнетаемое давление до величины давления остановки кровотечения. При уменьшении величины давления в наполненном баллонном катетере повышают давление до величины остановки кровотечения, в обоих случаях сохраняя давление остановки кровотечения на данном значении не менее 30 мин., затем снижают его поэтапно на 10 мм рт. ст. с экспозицией по времени каждого этапа на 5-10 мин. Непосредственно в полость матки по ирригирующей трубке вводят тромбогенную взвесь, перекрывая все трубки на время, достаточное для образования сгустка крови (порядка на 5-10 мин). Эффективность гемостаза оценивают по отделяемому из трубок – при отсутствии во время поэтапного снижения отделения крови по дренажным трубкам сбрасывают давление, удаляют жидкость из баллонного катетера и извлекают его наружу.



Рис. 26. Гидробаллонная система маточного гемостаза

Для проведения комбинированного лечения маточного послеродового кровотечения нами было разработано устройство для осуществления гидробаллонного гемостаза, с возможностью фотокоагуляции плацентарной площадки под визуальным контролем (Рис. 27).

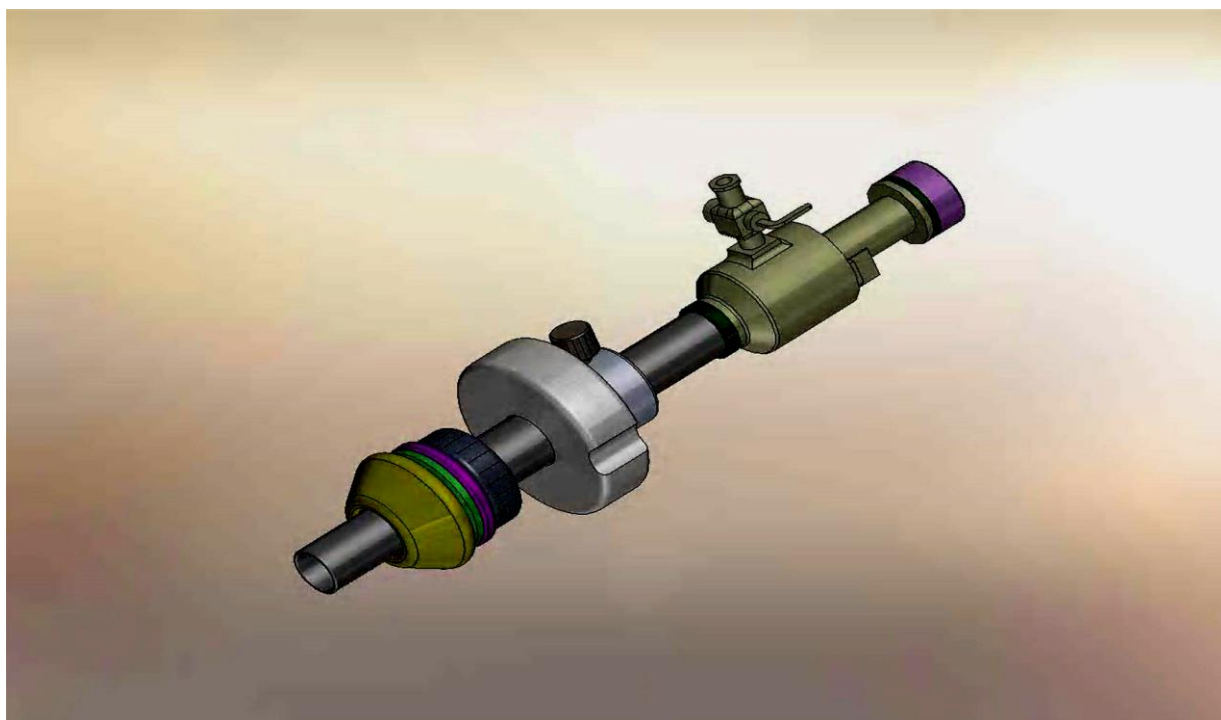


Рис. 27. Насадка для гистероскопии послеродовой матки, позволяющая проведение оптической диагностики и оптически контролируемого лечения послеродовых маточных кровотечений



Рис. 28. Комплекс оборудования для осуществления комбинированного способа лечения послеродового маточного кровотечения

Сущность заявляемого комбинированного способа лечения послеродовых маточных кровотечений характеризуется тем, что во влагалище вводят предварительно сформированное устройство со сложенным внутриматочным баллоном из эластичного прозрачного материала. Заводят баллон в полость матки и раздувают его посредством стерильной жидкости. Вводят сквозь канал полого держателя с проксимального его конца эндоскоп в раздутый баллон, регулируя степень раздувания баллона прижатием эндоскопа к эндометрию. Настройкой фокуса эндоскопа обеспечивают визуализацию полости матки, начиная с зоны плацентарной площадки, перемещением эндоскопа в области визуализации и сканированием поочередно. Определяют зону кровотечения, после чего деликатным доступом вводят световод фотокоагулятора, затем, продвигая световод, обеспечивают его проход между стенкой баллона и эндометрием к проблемным местам матки и осуществляют фотокоагуляцию. После остановки кровотечения извлекают инструментарий, сдувают баллон, удаляют сформированное устройство (Рис. 29).

Кроме того, способ характеризуется тем, что при необходимости, для выбора адекватного типа лечения, вводят манипулятор с возможностью взятия образца пробы и осуществляют отделением образца заданного количества из патологического очага.



Рис. 29. Визуально контролируемая фотокоагуляция плацентарной площадки

Технический результат заявляемого способа заключается в усовершенствовании органосберегающей медицинской технологии при простоте осуществления действий персоналом. Способ применим на всех уровнях оказания медицинской помощи высокоспециализированными медицинскими учреждениями. Введение и расположение баллона на всю зону возможного кровотечения позволяет, у большей части больных, предотвратить продолжение кровотечения из ранее неуточненных мест. Возможность дополнительного воздействия, в случае необходимости, на местный гемостаз с помощью фотокоагуляции, делает способ более эффективным. Введение эндоскопа со световодом с последующей фотокоагуляцией завершает процесс лечения, как правило с хорошим результатом. Применение разработанного нами способа

профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений у пациенток с выраженной анемии позволило достоверно уменьшить частоту послеродовых маточных кровотечений ($OR = 0,13$ ($CI : 0,03-0,46$), $F = 0,0014$, $\chi^2 = 10,89$), снизить объем кровопотери ($t=13,508$, $p=0,0000$), уменьшить выраженность постгеморрагической анемизации – количество эритроцитов ($t = 3,611$, $p = 0,0007$), концентрация гемоглобина ($t=3,771$, $p=0,0005$), сохранить эффективность кислородного обмена ($t=2,726$, $p=0,0090$), снизить выраженность воспалительного ответа – ЛИИ ($t=2,506$, $p=0,0150$), минимизировать число трансфузий компонентов крови ($OR = 0,05$ ($CI : 0,01-0,43$), $F=0,0007$, $\chi^2 = 11,59$).

Таблица 36

Критерии эффективности разработанного комбинированного способа профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений ($M \pm \sigma$)

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 $\pm$ 73,38	264,84 $\pm$ 31,73**
Количество эритроцитов, $10^{12}/л$	2,01 $\pm$ 0,03	2,74 $\pm$ 0,01**
Концентрация гемоглобина, г/л	67,73 $\pm$ 4,91	79,82 $\pm$ 5,38**
Эффективность кислородного обмена, отн.ед	8,06 $\pm$ 1,52	13,34 $\pm$ 2,26*
ЛИИ, усл.ед.	3,12 $\pm$ 0,14	1,67 $\pm$ 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 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 $p < 0,001$

Различия исследуемых показателей в группах беременных с использованием разработанного способа профилактики и лечения послеродовых осложнений и

родильниц с выраженной анемией (с уровнем гемоглобина менее 80 г/л) ретроспективной группы представлены в таблице 36.

Необходимо отметить, что трансфузия СЗП осуществлялась исключительно в раннем послеродовом периоде, а трансфузия эритроцитарной массы в течение первых трех суток.

Таким образом, разработанный комбинированный способ лечения послеродовых маточных кровотечений позволил не только снизить частоту послеродовых маточных кровотечений, объем кровопотери, но и выраженность воспалительного статуса родильниц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование связи признака «анемия» с частотой осложнений гестационного периода выявило, что анемия является фактором риска лишь самопроизвольного аборта (вероятность данного осложнения увеличивалась в 1,77 раза), при этом этот риск возрастал с возрастанием степени тяжести анемии в 13,42 раза. Анемия тяжелой степени также увеличивала риск угрозы преждевременных родов в 5 раз, задержки внутриутробного развития плода – в 11,22 раза, хронической внутриутробной гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности – в 31,5 раз. Вместе с тем, умеренное снижение гемоглобина, напротив снижало частоту осложненного течения беременности. Риск развития таких осложнений беременности как: угроза преждевременных родов, хроническая внутриутробная гипоксия плода, преэклампсия, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, фетоплацентарная недостаточность, острый тромбоз вен нижних конечностей был ниже более чем в 2 раза, по сравнению с группой пациенток, у которых во время беременности концентрация гемоглобина не снижалась менее 109 г/л. Согласно литературным данным литературы анемия тяжелой степени тесно коррелирует с такими осложнениями как: преэклампсия, эклампсия и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. В нашем исследовании этой связи выявлено не было. Однако отсутствие связи в подгруппе беременных с тяжелой степенью анемии возможно объяснить 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 досрочно родоразрешалась путем операции кесарева в плановом порядке. Частота развития раннего токсикоза, гестационной гипертензии, несвоевременного излития околоплодных вод в группах пациенток с анемией и без анемии не различалась.

При анализе частоты осложненных исходов родов, увеличения рисков у пациенток с признаком «анемия» выявлено не было. За счет преобладания в этой группе числа пациенток с уровнем гемоглобина более 80 г/л, «анемия» снижала

риск преждевременных родов, аномалии родовой деятельности, родового травматизма, экстренного кесарева сечения и острой гипоксии плода. Вместе с этим, при выраженном снижении гемоглобина риск осложнений значительно возрастал: риск преждевременных родов в 5 раз, аномалий родовой деятельности – в 4 раза, массивной интраоперационной кровопотери – в 21 раз.

Изучение связи «анемии» с частотой послеродовых осложнений выявил такую же зависимость. Риск развития послеродовых и перинатальных осложнений в группе пациенток с диагнозом «анемия» достоверно не превышал таковой в группе женщин без анемии. В тоже время наличие тяжелой анемии приводило к выраженному повышению рисков. При этом наибольшие риски относились к инфекционно-воспалительным осложнениям и послеродовому кровотечению.

Таким образом, полученные результаты исследования позволили сделать заключение, что сам признак «анемия» не является фактором риска акушерских и перинатальных осложнений. Более того, у женщин, которым в течение беременности был выставлен диагноз «анемия», в ряде случаев улучшались исходы беременности и родов, что согласуется с результатами исследований S. Ziaei и соавт. (2008), C. Deneux-Tharaux и соавт. (2010) и L. Reveiz (2011). Только выраженное снижение уровня гемоглобина (менее 80 г/л) приводило к возрастанию частоты осложнений.

Ряд исследователей говорят о необходимости превентивного назначения препаратов железа беременным даже с легкой степенью анемии, до регистрации значимых лабораторных изменений (ACOG, 2010). Вместе с тем, следует отметить, что ни одна из схем профилактики анемии препаратами железа во время беременности, к сожалению, не привела к ожидаемым эффектам (Lyseng-Williamson K.A. et al., 2009; Manoharan A. et al., 2009; Krafft A. et al., 2009). Нет ни одного подтверждения эффективности ферротерапии в профилактике неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов с позиций доказательной медицины (Khalafallah A. et al., 2010; Banhidly F. et al., 2011; Garg M. et al., 2011). Более того, в литературе немало сведений о токсической роли железа в организме

(Старцева Н.В., Швецов М.В., 2008; Skoczynska A. et al., 2007; Funk F. et al., 2010; Gozzard D., 2011). Поэтому следующим этапом исследования был анализ акушерских и перинатальных исходов с анемией в зависимости от проводимой ферротерапии.

Поскольку одним из критериев эффективности ферротерапии является повышение концентрации гемоглобина крови, мы провели анализ влияния приема препаратов железа на показатели «красной крови». Беременные с тяжелой степенью анемии были исключены из анализа, поскольку в этой группе пациенток лечение препаратами железа осуществлялось в 100% случаев.

Как показали результаты исследования, применение препаратов железа достоверно увеличило содержание гемоглобина и уровень гематокрита в группах беременных с анемией. При этом следует отметить, что в подгруппе пациенток с легкой степенью анемии, не получавших ферротерапии, показатели гематокрита, среднего объема эритроцита, среднего содержания гемоглобина в отдельном эритроците, средней концентрации гемоглобина в эритроците и уровня сывороточного железа не выходили за границу референтных значений. В тоже время, в подгруппе пациенток получавших препараты железа, уровень гематокрита был выше показателей адаптивной нормы. Также обращало на себя внимание, что у беременных с регистрацией уровня гемоглобина во втором триместре от 78-80 г/л, его значения самостоятельно возрастали к сроку доношенной беременности, что, вероятно, обусловлено максимальной гемодилюцией в 22-24 недели беременности.

Нами также было оценено влияние ферротерапии на частоту развития акушерских и перинатальных осложнений. Проведенное исследование показало, что ферротерапия у беременных с анемией легкой степени приводила к увеличению рисков: фетоплацентарной недостаточности, угрозы преждевременных родов, хронической внутриутробной гипоксии плода, гестационной гипертензии, преэклампсии средней степени, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, асфиксии новорожденного, инфекционных осложнений.

У пациенток с анемией средней степени тяжести риски, в зависимости от того получала беременная препараты железа или нет, достоверно не отличались.

Следует отметить, что тяжелая преэклампсия, метроэндометрит встречались исключительно у пациенток, получавших препараты железа. Четко прослеживается влияние ферротерапии на две группы осложнений. Фетоплацентарная недостаточность, угроза преждевременных родов, хроническая внутриутробная гипоксия плода, гестационная гипертензия и преэклампсия – это осложнения патогенетически связанные с патологией плаценты. Вторая группа включала инфекционные осложнения (метроэндометрит и субинволюцию матки).

В нашей работе впервые выполнена оценка факторов риска неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов на фоне ферротерапии, которая учитывала их структуру и весовое значение.

Анализ логистических уравнений отдельно по подгруппам для беременных, получавших препараты железа и не получавших ферротерапию, выявил различия в структуре перечисленных предикторов, последовательности их вхождения в уравнение и проценту верного предсказания. Это свидетельствует о необходимости учета предикторов осложненных исходов при назначении ферротерапии беременным с анемией. В реализации группы осложнений, связанных с патологией плаценты для пациенток, которым проводилась ферротерапия, ведущим предиктором был «Уровень гемоглобина более 100 г/л», который обеспечивал 52,3 % правильного предсказания на первом шаге в итоговом уравнении. Также наиболее существенными предикторами были: «Повторные курсы ферротерапии» ($p=0,0001$), «Преждевременное созревание плаценты» ($p=0,0001$), «Гиперкоагуляционный синдром» ($p=0,007$), «Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез» ($p=0,009$), «Сахарный диабет» ($p=0,015$), «Артериальная гипертензия с АД сист более 150 мм рт. ст., АД диаст более 90 мм рт.ст» ($p=0,043$), «Протеинурия более 0,03 г/л» ($p=0,048$), «Начало терапии позднее 25 недели гестации» ($p=0,050$). Для реализации гнойно-септических осложнений в данной группе пациенток ведущими предикторами были: «Хронический пиелонефрит в анамнезе» ($p=0,0001$), «Частые ангины в

анамнезе» ($p=0,0001$), «Бактериальный вагиноз во время беременности» ($p=0,001$), «Уровень гемоглобина более 100 г/л» ($p=0,001$), «Повторные курсы ферротерапии» ($p=0,001$), «Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез» ($p=0,004$), «Индекс массы тела более 35 кг/м²» ($p=0,016$), «Лейкоцитарный индекс интоксикации более 1,0 усл.ед.» ($p=0,018$), «Сахарный диабет» ($p=0,035$), «Уровень фибриногена более 4,5 г/л» ($p=0,041$), «Маловодие» ($p=0,043$), «Крупный плод» ($p=0,049$), «Операция на органах брюшной полости в анамнезе» ($p=0,050$).

В группе женщин не получающих ферротерапию наиболее значимым предиктором осложненных исходов являлся «Уровень гемоглобина менее 80 г/л» ($p=0,0001$), обеспечивающий 74,8% верного прогнозирования осложнений на первом шаге.

Полученные данные свидетельствуют о непосредственном участии в формировании взаимосвязи неблагоприятных исходов и факта наличия или отсутствия ферротерапии не только таких показателей, как «Уровень гемоглобина» и адекватность проводимого лечения – «Повторные курсы ферротерапии», но и признаков «прегестоза», наличия хронических очагов инфекции, иммунодефицита, факторов, способствующих нарушению поступления и повышенному потреблению железа. Таким образом, назначение ферротерапии на основании лишь уровня показателей, отражающих состояние железодефицита, 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 ферротерапии, возрастает риск неблагоприятных исходов.

Зачастую необоснованным представляется проведение ферротерапии с целью улучшения тканевого дыхания. Некоторые авторы отождествляют дефицит железа и гемическую гипоксию и оправдывают превентивное назначение железа до регистрации значимых лабораторных изменений. Прямых доказательств этой

связи нет, так как исследований зависимости тканевого дыхания от уровня гемоглобина у беременных до настоящего времени не проводилось.

Для того чтобы более объективно оценить уровень перфузионно-метаболических отношений (тканевого газообмена) при анемии различной степени тяжести, в своей работе мы использовали метод флуоресцентной лазерной спектроскопии в дополнении к лазерной доплеровской флоуметрии и оптической тканевой оксиметрии. Транспорт кислорода в микроциркуляторном русле и его потребление тканью оценивалось следующими показателями – эффективностью кислородного обмена и показателем потребления кислорода.

Проведенное исследование показало, что до начала родов уровень микроциркуляции при легкой степени анемии был достоверно выше, чем в группе беременных, у которых уровень гемоглобина превышал 109 г/л. Данный факт можно объяснить значимым увеличением средней скорости движения эритроцитов при снижении их количества в объеме крови. У пациенток с уровнем гемоглобина 85-94 г/л показатель микроциркуляции достоверно не отличался от показателей контрольной группы, что обусловлено еще большим снижением количества эритроцитов, проходящих через исследуемый объем ткани, повлекшим снижение показателя микроциркуляции до значений группы контроля. Только дальнейшее снижение уровня гемоглобина менее 85 г/л привело к достоверному снижению показателя микроциркуляции. В подгруппе беременных с уровнем гемоглобина менее 75 г/л показатель микроциркуляции отличался от аналогичного группы контроля практически в 2 раза. Снижение уровня гемоглобина менее 95 г/л привело к увеличению утилизации тканей кислорода, что повлияло на улучшение показателя эффективности кислородного обмена. При этом аэробное окисление в клетке происходило до уровня гемоглобина не менее 85 г/л. Только при снижении гемоглобина менее 75 г/л показатель эффективности кислородного обмена становился ниже показателей контрольной группы в 1,83 раза. Несмотря на высокую утилизацию клетками кислорода, окисление в клетках приобрело преимущественно анаэробный характер.

Исследование показателей тканевой перфузии и газообмена во время родов показали, что при утяжелении степени анемии показатель тканевой перфузии снижается уже при уровне гемоглобина менее 85 г/л. Показатель утилизации тканями кислорода в родах напротив значимо возрастал. При этом степень корреляции уровня гемоглобина и эффективности кислородного обмена была ниже средней. Следует отметить, что низкая степень корреляции была обусловлена отрицательным влиянием на показатель кислородного обмена высоких значений уровня гемоглобина, что связано с выраженной гемоконцентрацией (при гематокрите выше 39%).

Проведенный корреляционный анализ связи показателя, отражающего адекватность тканевого дыхания, с осложненными исходами родов выявил статистически достоверную, отрицательную сильную связь ($r = - 0,8660$, $p < 0,001$) между показателем эффективности кислородного обмена и количеством осложнений во время беременности и родов, регистрируемых у одной пациентки. Среди этих осложнений были патологическая кровопотеря в родах и развитие инфекционных осложнений. Корреляционная связь была средней степени выраженности ($r = - 0,5126$, $p < 0,001$) для патологической кровопотери и чуть выражение ($r = - 0,6273$, $p < 0,001$) для развития инфекционных осложнений.

Таким образом, проведенное исследование показало, что для эффективного кислородного обмена на уровне тканей и клетки оптимальным уровнем гемоглобина является диапазон его значений от 109 до 85 г/л. Дальнейшее снижение гемоглобина приводит к клеточной гипоксии и прогрессированию анаэробного окисления. Уровень гемоглобина более 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.

Для выявления патогенетической связи выраженной анемии с патологической акушерской кровопотерей дальнейшим этапом нашего исследования являлось изучение особенностей состояния маточного гемостаза у

роженниц с анемией. Учитывая, что маточный гемостаз является многокомпонентным процессом, нами было проведено комплексное исследование его мышечного, тканевого и гемокоагуляционного факторов.

Для изучения миогенного фактора маточного гемостаза нами была изучена сократительная активность матки. Проведенный анализ и статистическая обработка полученных результатов показали, что сократительная деятельность матки у женщин с физиологически развивающейся беременностью не отличалась от показателей пациенток с анемией легкой и средней степени и была достоверно выше, чем у женщин с анемией тяжелой степени. К доношенному сроку беременности амплитудные и частотные характеристики гистерограмм при анемии легкой и средней степени были идентичными группе контроля. Эффективность сократительной деятельности матки у пациенток с тяжелой анемией была в 2 раза ниже по сравнению с группой контроля. Полученные результаты свидетельствуют о снижении сократительной активности матки у женщин с выраженной анемией. Проведенный корреляционный анализ связи показателей эффективности сократительной деятельности матки и концентрации гемоглобина показал наличие прямой положительной корреляционной связи средней силы ($r=0,65$; $p<0,001$).

При исследовании зависимости эффективности сократительной деятельности матки в родах от сроков развития анемии и ее длительности во время беременности, прослеживалась четкая зависимость – чем раньше возникает анемизация, тем хуже показатели сократительной деятельности матки. Так наихудшие показатели сократительной деятельности матки наблюдались у пациенток с тяжелой степенью анемии, которая развивалась на ранних сроках гестации. При этом было отмечено, что регистрация случаев тяжелой анемии была чаще в первой половине гестации, тогда как анемия легкой и средней степени чаще встречалась во второй половине беременности.

Также представляла интерес зависимость эффективности сократительной деятельности матки от продолжительности анемии во время беременности. Хотя достоверных межгрупповых различий получено не было, абсолютные значения

показателей, характеризующих эффективность сократительной деятельности матки, были наименьшими при продолжительности анемии более 4 недель. При этом значения показателя эффективности сократительной деятельности матки различались более чем в 1,5 раза.

Результаты нашего исследования показали, что объем послеродовой кровопотери у пациенток с анемией легкой степени был аналогичным в группе контроля. При анемии средней степени, хотя межгрупповые отличия оказались достоверными, объем кровопотери в абсолютных значениях практически не отличался от контрольной группы – менее чем на 30 мл. При анемии тяжелой степени объем кровопотери превышал показатели группы контроля более чем в 2 раза ($p=0,000$). Проведенный корреляционный анализ между сократительной активностью матки и величиной кровопотери выявил наличие отрицательной корреляционной связи средней силы ($r = - 0,543$). Проведенный анализ зависимости сократительной активности матки 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 гемоглобина, сколько от адекватности перфузии и кислородного обеспечения тканей при анемии.

Выявленные изменения сократительной деятельности матки у женщин с повышенной кровопотерей при анемии подтверждают несомненную роль мышечного фактора в осуществлении маточного гемостаза, однако сопоставление показателей сократительной активности матки с величиной кровопотери в каждом конкретном случае, дало возможность установить, что у некоторых женщин с патологической кровопотерей эффективность моторной деятельности матки была достаточно высока. Это свидетельствует о том, что гемостаз в матке определяется не только за счет контракции и ретракции мышц матки, но и за счет других, не менее значимых факторов. Следовательно, у женщин с выраженной анемией механизм маточного гемостаза представляется сложным процессом, включающим многокомпонентный гемостатический комплекс. Поэтому

одностороннее высокоэффективное воздействие только на мышечные факторы не обеспечивает маточный гемостаз при данной патологии беременности.

Для изучения зависимости гемокоагуляционной активности плаценты от её функционального состояния и патоморфологических изменений было произведено сравнительное изучение влияния экстрактов плаценты здоровых рожениц и рожениц с анемией различной степени тяжести, на свертывающие свойства крови этих же женщин.

Были произведены исследования по 2 тестам коагулограммы разведениями экстрактов плаценты: время рекальцификации плазмы и толерантность плазмы к гепарину. Исследования показали, что показатели активности экстрактов плаценты имели достоверные различия с контрольной группой только у рожениц с уровнем гемоглобина менее 85 г/л. Результаты изучения гемокоагуляционной активности экстрактов плаценты убедительно свидетельствует, что она у рожениц с анемией тяжелой степени значительно ниже, чем у группы контроля. Также отмечено, что тромбогенная функция плаценты ниже у рожениц с тяжелой степенью анемии, чем у рожениц с анемией средней степени. При этом не выявлено зависимости гемокоагуляционной активности экстрактов плаценты от сроков развития и продолжительности анемии во время беременности, хотя отсутствие достоверности различий может быть объяснено малым количеством пациенток в подгруппах, тем не менее, тенденция к снижению тромбогенной и повышению антигепариновой активности плаценты просматривается.

Проведенный корреляционный анализ показал, что величина послеродовой кровопотери с гемокоагуляционной активностью плаценты связана в большей степени, чем с показателем эффективности сократительной деятельности матки ($r = 0,87$ против $r = -0,54$). При этом снижение свертывающей активности экстрактов плаценты у групп рожениц с анемией в меньшей степени зависело от уменьшения антигепариновой активности и, в большей степени, от уменьшения тромбопластической активности экстрактов, т.е. имелось менее выраженное снижение влияния экстрактов плаценты на тест толерантности к гепарину и более

значительное уменьшение теста рекальцификации, хотя эти различия были не существенными.

Нами было установлено, что у рожениц с анемией тяжелой степени и с максимальным объемом послеродовой кровопотери (750 мл) свертывающая активность экстрактов плаценты существенно ниже, чем у рожениц с физиологической кровопотерей в родах (не более 200 мл).

Таким образом, снижение гемокоагуляционной активности тканевых факторов существенно ухудшает местные условия гемостаза у женщин с выраженной анемией и, прежде всего, определяет возникновение кровотечений в послеродовом периоде.

Поскольку патоморфологические изменения плацентарной ткани хорошо визуализируются при ультразвуковом исследовании, в нашей работе мы попытались найти определенную зависимость между различными эхокартинами плаценты и функциональной активностью тканевого фактора гемостаза у женщин с анемией.

При макроскопическом исследовании плаценты у женщин с легкой степенью анемии, полученные результаты не отличались от показателей группы контроля. Дегенеративные изменения не выявлены ни в одном случае. Среднее значение толщины плаценты составляло $33,4 \pm 0,53$ мм, соотношение диаметра и толщины – 7,1:1. У женщин с анемией средней степени выявлены инфаркты, занимающие около 7% площади плаценты. Толщина плаценты в этой подгруппе была на 5 мм меньше по сравнению с показателями группы контроля. При микроскопии плацентарной ткани у женщин с выраженной анемией, более чем в 20% случаев выявлялись очаговые фибриноидные и дистрофические изменения в хориальном эпителии, увеличенное содержание коллагена. В группе женщин с тяжелой степенью анемии дегенеративные изменения носили более выраженный характер и занимали около 12% площади плаценты. Толщина плаценты по сравнению с нормой была меньше практически на 10 мм. Наши исследования показали, что площадь дегенеративных изменений зависела от сроков возникновения анемии и, в меньшей степени, от продолжительности ее течения.

Корреляционный анализ взаимосвязи гемокоагуляционной активности экстрактов плаценты и выраженности дегенеративных изменений в плаценте женщин с выраженной анемией показал наличие положительной корреляционной связи средней силы, при этом коэффициент корреляции был выше с показателем, отражающим тромбогенную активность плаценты.

При проведении ультразвуковой сонографии плаценты в третьем триместре (37-38 недель беременности) ультразвуковая картина плаценты у беременных I подгруппы была идентична контрольной группе. При анемии средней и тяжелой степени тяжести мы в 100% случаев определяли плаценту III стадии созревания, с различной степенью выраженности эхогенных зон. По мере утяжеления степени анемии выявлены характерные изменения эхокартины паренхимы плаценты в сторону увеличения количества эхогенных структур, которые являются эквивалентом участков дегенеративно измененной плацентарной ткани. Ультрасонографическая картина базального слоя также менялась в сторону увеличения эхопозитивных участков. При тяжелой степени анемии III б степень созревания плаценты регистрировалось в 75% случаев. Анализа зависимости активности тканевых факторов плаценты от показателей газообмена тканей выявил 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 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 – протромбиновому времени и толерантности плазмы к гепарину, 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, протромбиновому времени, протромбиновому индексу и толерантности плазмы к гепарину. Межподгрупповая разница была более выражена по сравнению с показателями группы беременных с анемией средней степени тяжести, что может объясняться более выраженной гемодилюцией. В послеродовом периоде у пациенток контрольной группы и родильниц с невыраженной анемией достоверные различия были выявлены по толерантности плазмы к гепарину и активности плазменных факторов гемокоагуляции, что также можно связать с усилением гемодилюции, которая нарастала не столько из-за объема кровопотери, сколько из-за различий в интенсивности инфузионной поддержки. С утяжелением анемии и, соответственно, с объемом 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. Концентрация фибриногена при этом снизилась недостоверно. Следует отметить, что показатели, характеризующие уровень тромбинемии в группах не различались независимо от этапа исследования, что отвергает гипотезу коагулопатии потребления у пациентов с анемией.

Таким образом, проведенные исследования показали, что только тяжелая анемия может приводить к значимым нарушениям маточного гемостаза, в основном за счет его миогенного и тканевого звеньев. Видимой причиной нарушений в указанных системах маточного гемостаза является ухудшение перфузионно-метаболических отношений вследствие гемической гипоксии. Роль внутрисосудистого компонента маточного гемостаза при анемии представляется несущественной. Гемокоагуляционные изменения при выраженной анемии носят характер дилуционной коагулопатии.

Для профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений, кроме общепринятой терапии, нами был внедрен комбинированный метод немедикаментозного воздействия, заключающийся в использование разработанного комплекса устройств с внутриматочным введением тромбогенной смеси и проведением визуально контролируемой фотокоагуляции плацентарной площадки. На способы лечения маточного кровотечения получено шесть патентов. Для проведения комбинированного (механического физического) лечения маточного послеродового кровотечения нами было разработано устройство для осуществления гидробаллонного гемостаза с возможностью фотокоагуляции плацентарной площадки под визуальным контролем. Технический результат заявляемого способа заключается в усовершенствовании органосберегающей медицинской технологии при простоте осуществления действий персоналом. Способ применим на всех уровнях оказания медицинской помощи высокоспециализированными медицинскими учреждениями. Введение и расположение баллона на всю зону возможного кровотечения позволяет у большей части больных предотвратить продолжение кровотечения из ранее неуточненных мест. Возможность дополнительного воздействия в случае необходимости на местный гемостаз с помощью фотокоагуляции делает способ более эффективным.

Применение разработанного нами способа профилактики и лечения послеродовых маточных кровотечений у пациенток с выраженной анемии позволило достоверно уменьшить частоту послеродовых маточных кровотечений ($OR = 0,13$ ($CI : 0,03-0,46$), $F = 0,0014$, $\chi^2 = 10,89$), снизить объем кровопотери ($t=13,508$, $p=0,0000$), уменьшить выраженность постгеморрагической анемизации – количество эритроцитов ($t = 3,611$, $p = 0,0007$), концентрация гемоглобина ($t=3,771$, $p=0,0005$), сохранить эффективность кислородного обмена ($t=2,726$, $p=0,0090$), снизить выраженность воспалительного ответа – ЛИИ ($t=2,506$, $p=0,0150$) и трансфузий компонентов крови ($OR = 0,05$ ($CI : 0,01-0,43$), $F=0,0007$, $\chi^2 = 11,59$).

Можно сделать заключение о том, что разработанный комбинированный способ лечения послеродовых маточных кровотечений позволил не только снизить частоту и выраженность послеродовых маточных кровотечений, но и уровень воспалительной реактивности организма родильниц.

Таким образом, цель исследования в процессе настоящей работы реализована. Определена значимость анемии как фактора риска осложненного течения беременности и исходов родов, на основе анализа частоты и структуры акушерских и перинатальных осложнений оценена эффективность применения препаратов железа у беременных с анемией различной степени тяжести, изучены особенности изменений микроциркуляции и тканевого дыхания при различной степени тяжести анемии, определена связь этих изменений с осложненными исходами беременности и родов, исследованы особенности маточного гемостаза при различной степени тяжести анемии, определена связь между состоянием маточного гемостаза и перфузионно-метаболическими изменениями у родильниц с анемией. Полученные результаты внедрения разработанного комбинированного метода профилактики и лечения послеродовых маточных осложнений свидетельствуют о возможности уменьшить частоту и тяжесть осложненных исходов.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э. К. Акушерские кровотечения: (профилактика и лечение) / Э.К. Айламазян, М.А. Репина, Т.У. Кузьминых // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 15-20.
2. Баев, О.Р. Послеродовое кровотечение: акушерская тактика и интенсивная терапия / О.Р. Баев, А.И. Давыдов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т.10, № 6. – С. 65-69.
3. Баркаган, З. С. Органосберегающая технология в терапии массивных маточных кровотечений / З. С. Баркаган [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 11–13.
4. Батищева, Г.А. Фармакологическая коррекция железодефицитной анемии при беременности / Г.А. Батищева, О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Э.А. Мубаракшин, К.В. Барбашина // Акушерство и гинекология. – 2015. - № 12. – С. 122-126.
5. Белошевский, В.А. Железодефицит у взрослых, детей и беременных. Воронеж, 2000. – 121с.
6. Берсенева, В.П. Особенности применения радиоволнового метода в хирургии опухолей головного мозга / В.П. Берсенева, А.Н. Соловьев, Ю.М. Забродская // Нейрохирургия. – 2008. – С. 115-119.
7. Бобров, С.А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин / С.А. Бобров, М.А. Репина, О.А. Клиценко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 3. – С. 49 –55.
8. Бобров, С.А. Лечение анемического синдрома, развившегося на фоне воспаления / С.А. Бобров // Бюллетень Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. Сборник научных трудов V Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии и неонатологии «Здоровая женщина – здоровый новорожденный». – 2010. – № 6. – С. 12-13.

9. Бобров, С.А. Сывороточный ферритин как фактор прогноза развития железодефицитной анемии у беременных женщин / С.А. Бобров, М.А. Репина, О.А. Клиценко // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. - № 60(3). – С. 49-55.
10. Бобров, С.А. Эффективность основных лабораторных показателей в патогенетическом диагнозе анемии у беременных / С.А. Бобров // «Актуальные проблемы управления здоровьем населения». Сборник научных трудов с международным участием. Под общей редакцией И.А. Камаева. – Н. Новгород, 2010. – № 3, ч.1. – С. 13-19.
11. Бояринцев, В.В. Опыт применений радиоволной хирургии в лечении предраковых заболеваний шейки матки / В.В. Бояринцев, Н.А. Самойлова // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 69-70.
12. Бреслав, И.Ю. Перевязка внутренних подвздошных артерий в лечении массивных акушерских кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 25 с.
13. Бурдина, Л.В. Влияние анемии и препаратов железа на течение беременности и инфекционные осложнения: Автореф. ...дисс. канд.мед. наук. – Пермь, 2003. – 23с.
14. Бутунов О.В., Глухов Е.Ю., Обоскалова Т.А., Хлебников П.А. Способ профилактики гнойно-септических осложнений при кесаревом сечении / О.В. Бутунов, Е.Ю. Глухов, Т.А. Обоскалова, П.А. Хлебников / Патент РФ № 2406458 С.1. 20.12.2010
15. Бухарин, О.В. Механизмы выживания бактерий / О.В. Бухарин, А.Л. Гинцбург, Ю.М. Романова, Г.И. Эль-Регистан. – М.: Медицина, 2005. – 366 с.
16. Бухарин, О.В. Особенности взаимодействия бактерий с эритроцитами и их роль в развитии инфекционной анемии / О.В. Бухарин, А.А. Стадников, Б.Я. Усвятцов, Е.А. Харина // Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 4. – С. 25-29.

17. Вавина, О.В. Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция / О.В. Вавина, Т.К. Пучко, М.А. Умралиева // Медицинский совет. – 2018. - № 13. – С. 73-76.
18. Виноградова М.А. Влияние железодефицитной анемии на исходы беременности / М.А. Виноградова, Т.А. Федорова, О.В. Рогачевский // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 7. – С. 78–82.
19. Виноградова, М.А. Анемия у женщин репродуктивного возраста / М.А. Виноградова, Т.А. Федорова, Т.Е. Стрельникова // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 11. – С. 107–112.
20. Виноградова, М.А. Железодефицитная анемия во время беременности: особенности терапии / М.А. Виноградова // Медицинский совет. – 2017. - № 20. – С. 194-197.
21. Воронина, И.Д. Ранние прогностические критерии развития плацентарной недостаточности у беременных с железодефицитной анемией / И.Д. Воронина, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 8. – № 4. – С. 108–112.
22. Вялов, С.С. Железодефицитные состояния: клиника, диагностика и возможности лечения / С.С. Вялов // Клиническая фармакология и терапия. – 2015. - № 24(4). – С. 74-80.
23. Гацу, М.В. Комплексная система функционально сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2008. – 52 с.
24. Горенков Р.В., В.Н. Карпов, Д.А. Рогаткин, В.И. Шумский Хроническая гипоксия как один из факторов повышенной флуоресценции эндогенных порфиринов в живых биологических тканях / Биофизика. – 2007. – Т.52, № 4, – с.711-717.
25. Грибкова, И.В. Фармакоэкономический анализ применения пероральных препаратов железа для лечения и профилактики железодефицитной анемии

- беременных / И.В. Грибкова, М.Э. Холонья-Волоскова, К.И. Полякова и соавт. // Акушерство и Гинекология. - 2018. - № 3. – С. 138-144.
26. Дамиров, Д.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении. Москва, 2011. – 167 с.
27. Дворецкий, Л.И. Железодефицитная анемия в практике акушера-гинеколога / Л.И. Дворецкий, Е.А. Заспа // Р.М.Ж. – 2008. – Т. 16, № 29. – С. 898-906.
28. Доброхотова Ю.Э. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение Ю.Э. Доброхотова, И.В. Бахарева // РМЖ. Мать и дитя. - 2018. - № 2(1). - С. 59-64.
29. Доброхотова, Ю. Э. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности / Ю. Э. Доброхотова, И. В. Бахарева // Лечебное дело. - 2016. - № 3. - С. 4–14.
30. Доброхотова, Ю.Э. Железодефицитная анемия в акушерско – гинекологической практике / Ю.Э. Доброхотова, О.В. Кузнецова // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 8. – С.10–15.
31. Долгих, В.Т. Метаболические нарушения при критических состояниях / В.Т. Долгих, А.И. Ларин, И.А. Пилипчук // Политравма. – 2007. – № 3. – С. 73-77.
32. Дроздов, В.А. Коррекция физиологического дефицита железа / В.А. Дроздов // Врач (специальный выпуск). – 2007. – № 1. – С. 16-18.
33. Егорова, А.Т. Материнская смертность от гестозов // Мат. I регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С. 46 – 47.
34. Есин, Т.С. Лазерная эндоскопическая хирургия хронических стенозов гортани у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2010 – 24 с.
35. Железодефицитная анемия. Клинические рекомендации (протоколы лечения). Национальный стандарт Российской Федерации (проект). М. - 2015.
36. Жук, С.И. Железодефицитная анемия беременных / С.И. Жук, Т.В. Пехньо // Здоровье женщины. – 2014. – С. 40.

37. Зинчук, В.В. Участие оксида азота в формировании кислородсвязывающих свойств гемоглобина / В.В. Зинчук // Успехи физиол. Наук. – 2003. – Т. 34, № 2. – С. 33-35.
38. Иванян, А.Н. Современный взгляд на анемию беременных / А.Н. Иванян, И.И. Никифорович, А.В. Литвинов // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009 – № 1. – С. 17-20.
39. Игошина, М.Н. Гемостатические нарушения при гестозе., принципы профилактики и лечения. Автореф. ...дисс. канд .мед. наук. – Волгоград, 2009. – 22 с.
40. Ищенко А.И. Гипогалактия: новые возможности низкочастотной короткоимпульсной терапии / А.И. Ищенко, М.А. Ботвин, В.А. Ананьев и др.// Мат. I регионального научного форума «Мать и дитя». – Казань, 2007. – С.59 – 60.
41. Ищенко, А. И. Органосохраняющие операции на послеродовой матке при гипотонических кровотечениях / А. А. Ищенко, А. Д. Липман, Н. С. Трифонова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 11-15.
42. Ищенко, А.А. Современные органосохраняющие операции на матке при гипотонических кровотечениях в акушерстве / А.А. Ищенко, А.Д. Липман, А.И. Ищенко, А.А. Бахвалова. // В кн.: Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С.93.
43. Ищенко, А.А. Современные органосохраняющие операции на матке при гипотонических кровотечениях в акушерстве: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 28с.
44. Ищенко, А.А. Тактика ведения пациенток с акушерскими кровотечениями в раннем послеродовом периоде / А. А. Ищенко, А. Д. Липман, Н. С. Трифонова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С. 36-40.
45. Кенжаева, Г.Ю. Осложнения во время беременности и родов при железодефицитной анемии / Г.Ю. Кенжаева, А.Б. Айдымбекова // Вестник

- Казахского национального медицинского университета. – 2016. – № 2. – С. 1–4.
46. Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.Б. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. Методическое пособие для врачей. – М, 2012. – 22с.
47. Колосков, А.В. Современное представление о показаниях для трансфузии эритроцитарных компонентов крови / А. В. Колосков // Гематология и трансфузиология. – 2004. – № 6. – С. 36-42.
48. Коноводова, Е.Н. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Клинический протокол. / Е.Н. Коноводова, В.Н. Серов, В.А. Бурлев и соавт. // Акушерство и Гинекология. – 2012. - № 4(2). – С. 3-9.
49. Кремлинг, Х. Гинекологическая урология и нефрология: пер. с нем. / Х. Кремлинг, В. Лутцайер, Р. Хайнтц. – М.: Медицина, 1985. – 560 с.
50. Кулаков В. И. Клиническое значение сывороточного ферритина и железа у беременных с железодефицитной анемией и гестозом / В. И. Кулаков, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова и др.// Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: Мат. междунар. симп. – Москва, ноябрь 1998. – М., 1998. – С. 66.
51. Курцер, М.А. Способ лечения маточного послеродового кровотечения и двухбаллонный катетер для его осуществления / М.А. Курцер, Я.Г. Жуковский / Патент РФ № 2410047(13). С1. 27.01.2011 Бюл. № 3.
52. Лубянова, И.П. Роль повышенного содержания железа в организме в развитии патологии (обзор литературы) / И.П. Лубянова // Журнал АМН Украины. – 1998. – Т.4. – № 3. – С. 514-529.
53. Лукьянченко, Д.В. Лечение доброкачественных новообразований щитовидной железы интерстициальной лазерной коагуляцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2011 – 24 с.

54. Макацария, А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической клинике / Под ред. А.Д. Макацария / Медицинское информационное агентство. – М., 2010. – 888 с.
55. Мерц, Э. Ультразвуковая диагностика в акушерстве и гинекологии: в 2 т. / Эберхард Мерц; пер. с англ.; под общ. ред. проф. А.И. Гуса. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 720 с.
56. Нестеров, Н.Л. Опыт работы трансфузиологического отделения в акушерском стационаре / Н. Л. Нестеров, Л. Д. Белоцерковцева, Л. В. Коваленко // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 5. – С. 47-49.
57. Обоскалова, Т. А. Применение метода широкополосной радиоволновой хирургии и аргоглоплазменной коагуляции в оперативном акушерстве / Т. А. Обоскалова, Е.Ю. Глухов, О.В. Бутунов // Медицинский альманах. – 2011. – № 6. – С. 91-94.
58. Оден, М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему?: пер. с англ. под ред. В. Масловой / М. Оден. – М., 2006. – 187 с.
59. Оленев, А.С. Баллонная тампонада матки как метод лечения гипотонических акушерских кровотечений: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 26 с.
60. Орлов, Ю.П. Патогенез нарушений обмена железа при эндотоксикозе и его роль при септических состояниях / Ю.П. Орлов // Политравма. – 2007. – № 4. – С. 42-47.
61. Орлов, Ю.П. Патогенетическая значимость нарушенного обмена железа при критических состояниях: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Омск., 2009. – 42 с.
62. Петров, Ю.А. Железодефицитная анемия у беременных / Ю.А. Петров, А.Э. Горяева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2018. – № 5-1. – С. 240-244
63. Радзинский В.Е. Кровотечения в акушерской практике. Перспективы современных технологий / В.Е. Радзинский, Я.Г. Жуковский, Т.В. Оленева и

- др. // Материалы VIII Российского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2006. – С. 214-215.
64. Радзинский В.Е. Лечение гипотонических маточных кровотечений. Новая технология старого метода / В.Е. Радзинский, Я.Г. Жуковский, Т.В. Оленева и др. // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 48-50.
65. Радзинский В.Е. Способ остановки гипотонического маточного кровотечения / В.Е. Радзинский, А.Н. Рымашевский, А.И. Лукаш и др. / Патент РФ № 2428134. А61В17/12 10.09.2011
66. Радзинский, В. Е. Современные подходы к лечению послеродовых кровотечений / В. Е. Радзинский, О.А. Кузнецова, И.Н. Костин, П.А. Елисеев // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 25–30.
67. Радзинский, В.Е. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянц, О.С. Побединская // Акушерство и гинекология. - 2016. - № 12. – С. 125-130.
68. Репина, М.А. Анемический синдром у беременных: вопросы патогенеза, диагноза и лечения / М.А. Репина, С.А. Бобров // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Т. LIX, № 2. – С. 3 -11.
69. Рогачевский, О.В. Современные технологии кровосбережения в акушерстве / О.В. Рогачевский, Т.А. Федорова // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 34-38.
70. Рымашевский, А.Н. Хирургический компонент лечения гипотонических кровотечений / А. Н. Рымашевский // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 30-34.
71. Савельева Г.М. Материнская смертность и пути ее снижения / Г. М. Савельева, М.А. Курцер, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 11-15.
72. Савельева, М.В. Клинико-лабораторные аспекты влияния железосодержащих препаратов на качество беременности, частоту и

- степень тяжести гестоза: Автореф. ...дисс. канд .мед. наук. – Ижевск, 2000. – 23 с.
73. Савельева, М.В. Клинико-лабораторные аспекты влияния железосодержащих препаратов на качество беременности, частоту и степень тяжести гестоза: Автореф. ...дисс. канд .мед. наук. – Ижевск, 2000. – 23с.
 74. Салов, И.А. Превентивная терапия акушерских кровотечений / И. А. Салов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 12-17.
 75. Самсыгина, Г.А. Железодефицитная анемия у беременных женщин и детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. Приложение к журналу consilium medicum. – 2014. – № 3 – С. 34–37.
 76. Серов, В.Н. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц (клинический протокол) / В.Н. Серов, А.В. Бурлев, Е.Н. Коноводова и соавт. // Акушерство и Гинекология. – 2014. - № 3 (приложение). – С. 11-17.
 77. Серов, В.Н. Железодефицитная анемия в гинекологической практике: основные принципы лечения / В.Н. Серов, Н.В. Дубровина, А.А. Балущкина // Р.М.Ж. – 2011. – Т.19, № 1. – С.1-5.
 78. Серов, В.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова / Глава №5 в книге: Алгоритмы диагностики и лечения гинекологических заболеваний. Под редакцией В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2008. – 160 с.
 79. Серов, В.Н. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология) / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова и др. // Разрешение (серия АА №0000151) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/003 от 18.01.2010 г. – М.: МедЭкспертПресс, 2010. – 28 с.
 80. Серов, В.Н. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология) / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н.

- Коноводова и др. // Разрешение (серия АА №0000150) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/004 от 18.01.2010 г. – М.: МедЭкспертПресс, 2010. – 16 с.
81. Сокур, Т.Н. Железодефицитные состояния у беременных, их профилактика и лечение / Т.Н. Сокур, Н.В. Дубровина // Медицинский совет. – 2014. - № 9. - С. 64-67.
82. Сорокина, А.В. Анемия у беременных / А.В. Сорокина // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – Т.15. – № 1. – С. 132–137.
83. Стрельникова, Е.В. Принципы диагностики и терапии железодефицитной анемии во время беременности и в послеродовом периоде / Е.В. Стрельникова, Т.А. Федорова, С.Р. Гурбанова и соавт. // Медицинский совет. – 2018. - № 7. С. 79-83.
84. Стрельцова, В.Л. Железодефицитная анемия беременных с позиций теории адаптационных реакций / В.Л. Стрельцова, Т.С. Быстрицкая // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2011. – № 41. – С. 58–61.
85. Стуклов, Н.И. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2013. - № 12. – С. 61-67.
86. Стуклов, Н.И. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? / Н.И. Стуклов, Е.Н. Семенова // Журнал международной медицины. – 2013.- № 1(2). - С. 47-55.
87. Тихомиров, А.Л. Лечение, диагностика и адекватная профилактика железодефицитных состояний в практике акушера-гинеколога / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания, Е.В. Ночевкин // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 4. – С. 69–74.
88. Тихомиров, А.Л. Рациональная терапия и современные принципы диагностики железодефицитных состояний в акушерско–гинекологической

- практике / А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания // Фарматека. – 2009. – № 1. – С. 32-39. .
89. Трифонова, Н.С. Современные методы терапии акушерских кровотечений / Н.С. Трифонова, А.А. Ищенко // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 7-9.
 90. Туманян, С.В. Современные подходы к коррекции кровопотери в акушерстве / С.В. Туманян // Анестезиология и реаниматология. – 2007. – № 6. – С. 51-54.
 91. Тютюнник, В.Л. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц / В.Л. Тютюнник, Н.Е. Кан, Н.А. Ломова, Р.С.-Э. Докуева // Медицинский совет. - 2017. - № 13. - С. 58-62.
 92. Умарова, Н.Г. Эндометрит после кесарева сечения у женщин с анемией: : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Душанбе, 2009. – 26 с.
 93. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. - М. - 2014. - 53 с.
 94. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. РОАГ, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава России. - М. – 2013.
 95. Федорова, Т.А. Железодефицитная анемия при беременности: возможности коррекции / Т.А. Федорова, О.М. Борзыкина, Н.В. Дубровина и соавт. // Проблемы репродукции. – 2018. -№ 24(2). – С. 112-117.
 96. Хаятова, З.Б. Особенности течения анемии у беременных с очагами генитальной инфекции: Автореф. ...дисс. канд .мед. наук. – Томск, 1997. – 20с.
 97. Хлыбова, С.В. Роль системы L-аргинин-оксид азота в регуляции висцеральных функций и обеспечении гестационного процесса / С.В. Хлыбова, В.И. Циркин, С.А. Дворянский. – Киров, 2007. – 178с.
 98. Хух, Р. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде / Р. Хух, К. Брейман. – М.: «Триада-Х», 2007. – 73 с.

99. Чернуха, Е. А. Эволюция методов терапии послеродовых кровотечений / Е. А. Чернуха, Т. А. Федорова // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 4. – С. 61-65.
100. Чернуха, Е.А. Профилактика и лечение акушерских кровотечений как фактор снижения материнской смертности / Е.А. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 23-25.
101. Швецов, М.В. Влияние железа на развитие гестационного пиелонефрита // Казанский медицинский журнал. – 2002. – Т. 83, № 2. – С. 102-105.
102. Швецов, М.В. Дискуссионные вопросы применения препаратов железа при анемии беременных / М.В. Швецов, Н.В. Старцева / Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 6. – С. 821-826.
103. Швецов, М.В. Новые данные об участии железа в развитии преэклампсии / М.В. Шевцов, Н.В. Старцева, М.В. Савельева, Л.В. Бурдина // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – М., 2001. – С. 177-178.
104. Швецов, М.В. Снижение показателей гемоглобина в крови женщины как закономерность нормально протекающей беременности / М.В. Швецов // Авторское свидетельство на интеллектуальный продукт № 73200100095. – Регистрация ВНТИЦ 19 апреля 2001 г.
105. Шевелева, Г.А. Нарушение вегетативной регуляции у беременных с железодефицитной анемией и способы ее коррекции / Г.А. Шевелева, Т.А. Федорова, Н.В. Дубровина и соавт. // Акушерство и Гинекология. – 2017. – № 6. – С. 35-40.
106. Шеметьева, М.И. Инфузионно-трансфузионная терапия при массивной кровопотере у родильниц с гестозом: Автореф. дисс.канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.
107. Шехтман, М.М. Анемии у беременных / М.М. Шехтман // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 69-72.

108. Шпектор, В.А. Гипоксия / В.А. Шпектор // Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №1. – С. 12-15.
109. Щербинина, С.П. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике / С.П. Щербинина, Е.А. Романова, А.А. Левина и др. // Гематол. и трансфузиол. – 2005. – Т. 50, № 5. – С. 23-28.
110. Akhter, S. Use of a condom to control massive postpartum hemorrhage / S. Akhter, M.R. Begum, Z. Kabir // Med. Gen. Med. – 2003. – Vol. – 5. – P. 38.
111. Al-Zirqi, I. Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage / I. Al-Zirqi, S. Vangen, L. Forsen et al. // BJOG. – 2008. – Vol. 115. – P. 1265-1272.
112. American College of Obstetricians and Gynecologists / ACOG practice bulletin no. 95: anemia in pregnancy // Obstet Gynecol. – 2008. – Vol. – 112, № 1. – P. 201-207.
113. Andrews, S. C. Bacterial iron homeostasis / S.C. Andrews, A.K. Robinson, F. Rodriguez-Quinones // FEMS Microbiol. – 2003. – Vol. 27. – P. 215-237.
114. Arija, V. Prevalence of iron deficiency states and risk of haemoconcentration during pregnancy according to initial iron stores and iron supplementation / Arija V., Ribot B., Aranda N. // Public Health Nutr. – 2013. – № 11. – P. 1–8.
115. Arnold, D.L. Maternal iron deficiency anaemia is associated with an increased risk of abruption placentae – a retrospective case control study / D.L. Arnold, M.A. Williams, R.S Miller et al. // J. of Obstet. and Gynaecol. – 2009. – Vol. 35. – P. 446-452.
116. Badfar, G. Maternal anemia during pregnancy and small for gestational age: a systematic review and meta-analysis / G. Badfar, M. Shohani, A. Soleymani et al. // Fetal Neonatal Med. – 2018. - Vol. 10. – P. 1-7.
117. Bakri, Y.N. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding // Int. J. of Gynecol. and Obstet. – 2001. - Vol. 74 – P.139-142.

118. Banhidy, F. Iron deficiency anemia: Pregnancy outcomes with or without iron supplementation // F. Banhidy, A. Nandor, H. Erzsebet et al. / Nutrition. – 2011. – Vol. 27. – P. 65–72.
119. Bashiri, A. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron / A. Bashiri // European Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2003. – Vol. 110, № 1. – P. 2-7.
120. Beaumont, C. Iron homeostasis. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis / C. Beaumont, S. Vaulont // Eur. Sc. Hematologes. – 2006. – Vol. 33. – P. 393-405.
121. Bencaiova, G. Optimal prophylaxis of a lack of iron and iron-deficiency anemia in the pregnancy (abstract). (Optimale Prophylaxe e Ines Elsenmangels und elner Eisenmangelanemie In der Schwangerschaft: eine randomisierte Studie) / G. Bencaiova, U. von Mandach, R. Zimmerman // Gynakologisch-Geburtshilfliche Rundschau. – 2007. – Vol. 47. – P. 140.
122. Brannon, P. M. Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy / P. M. Brannon, C. L. Taylor // Nutrients. - 2017. - Vol. 9 (12).
123. Braun, V. Active transport of iron and siderophore antibiotics / V. Braun, M. Braun // Curr. Opin. Microbiol. – 2002. – Vol. 5. – P. 194-201.
124. Breymann, C. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum / C. Breymann, C. Honegger, W. Holzgreve, D. Surbek // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – Vol. 282, № 5. – P. 577-580.
125. Breymann, C. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia in pregnancy and postpartum / C. Breymann, C. Honegger, I. Hösli, D. Surbek // Arch Gynecol Obstet. – 2017. - Vol. 296(6). – P. 1229-1234.
126. Breymann, C. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP) / C. Breymann, N. Milman, A. Mezzacasa et al. // J Perinat Med. - 2017. - Vol. 45 (4). - P. 443–453.

127. Breymann, C. Iron deficiency in gynecology and obstetrics: clinical implications and management / C. Breymann, M. Auerbach // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. - 2017. - Vol. (1). - P. 152–159.
128. Brittenham, G.M. Iron chelators and iron toxicity / G.M. Brittenham // *Alcohol*. – 2003. – Vol. 10, № 12. – P. 1021-1034.
129. Bullen, J.J. Iron and infection: the heart of the matter / J.J. Bullen, H.J. Rogers, P.B. Spalding, C.G. Ward // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2005. – Vol. 43. – P. 325-330.
130. Butwick, A.J. Retrospective analysis of transfusion outcomes in pregnant patients at a tertiary obstetric center / A.J. Butwick, P. Aleshi, M. Fontaine et al. // *International Journal Obstetric Anesthesia*. – 2009. – Vol.18. – P. 302-308.
131. Cadet, E. Données recentes sur metabolisme du fer: un etat de transition / E. Cadet, M. Gadenne, J. Rochette // *La revue de medecine interne*. – 2005. – Vol. 26. – P. 315-324.
132. Cantor, A.G. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force / A.G. Cantor, C. Bougatsos, T. Dana et al. // *Ann Intern Med*. – 2015. - Vol. 162. – P. 566–576.
133. Cogswell, M.E. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birthweight: a randomized controlled trial / M.E. Cogswell, I. Parvanta, L. Ickes et al. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2003. – Vol. 78. – P. 773-781.
134. Conde-Agudelo, A. Maternal-perinatal morbidity and mortality associated with adolescent pregnancy in Latin America: Cross-sectional study / A. Conde-Agudelo, J.M. Belizan, C. Lammers // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 192, № 2. – P. 342-349.
135. Coolman, M. Angiogenic and fibrinolytic factors in blood during the first half of pregnancy and adverse pregnancy outcomes / M. Coolman, S. Timmermans, C.J. de Groot et al. // *Obstetrics and Gynecology*. – 2012. - Vol. 119. – P. 1190–1200.

136. Cuervo, L.G. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy (Cochrane Review) / L.G. Cuervo, K. Mahomed / In: Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
137. Dabelea, V. Intrauterine balloon tamponade in the management of postpartum hemorrhage / V. Dabelea, P.M. Schultze, R.S. McDuffie Jr. // Am. J. Perinatol. – 2007. – Vol. 24, № 6. – P. 359-364.
138. Daniilidis, A. Safety and efficacy of intravenous iron administration for uterine bleeding or postpartum anaemia: a narrative review. A. Daniilidis, N. Panteleris, E. Vlachaki et al. // J Obstet Gynaecol. – 2017. - Vol. 23. – P. 1-5.
139. DeLashaw, M.R. Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of current practices? / M.R. DeLashaw, T.L. Vizioli, F.L. Counselman // J. Emerg. Med. – 2005. – Vol. 29, № 3. – P. 289-293.
140. Deneux-Tharaux, C. Multifaceted intervention to decrease the rate of severe postpartum haemorrhage: the PITHAGORE6 cluster-randomised controlled trial / C. Deneux-Tharaux, C. Dupont, C. Colin et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2010. – Vol. 117, № 10. – P. 1278-1287.
141. Department of Health. Why mothers die: report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 2000-2002. // London, England 7 RCOG Press. – 2004. – P. 86-93.
142. Di Renzo, G. C. Iron deficiency anemia in pregnancy / G. C. Di Renzo, F. Spano, I. Giardina et al. // Womens Health (Lond). - 2015. - Vol. 11 (6). - P. 891–900.
143. Doumouchtsis, S.K. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails / S.K. Doumouchtsis, A.T. Papageorghiou, S. Arulkumaran // Obstet. Gynecol. Surv. – 2007. – Vol. 62. – P. 540-547.
144. Drukker, L. Iron deficiency anemia at admission for labor and delivery is associated with an increased risk for Cesarean section and adverse maternal and neonatal outcomes / L. Drukker, Y. Hants, R. Farkash et al. // Transfusion. - 2015.

145. Ekiz, E. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system // E. Ekiz, L. Agaoglu, Z. Karakas et al. // The Hematology Journal. – 2005. – Vol. 5 – P. 579-583.
146. Epstein, R. A comparison of maternal outcomes in immediate hysterectomy versus conservative management for placenta accrete / R. Epstein, D. Haas, T. Zollinger // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol.
147. Farina, M. IL1 alpha augments prostaglandin synthesis in pregnant rat uteri by a nitric oxide mediated mechanism / M. Farina, M. Ribeiro, D. Ogando et al. // Prostagl., Leukotrienes and Essent. Fatty Acids. – 2000. – Vol. 62, N 4. – P. 243-247.
148. Farrell, E. Obstetrics hemorrhage management guidelines / E. Farrell // Journal Health Prof. – 2002. – Vol. 6. – P. 1-7.
149. Friedrich, J. R. Prophylactic Iron Supplementation in Pregnancy: A Controversial Issue / J. R. Friedrich, B. K. Friedrich // Biochem Insights. - 2017. - Vol. 27. - P. 10.
150. Funk, F. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose / F. Funk, P. Ryle, C. Canclini et al. // Arzneimittelforschung. – 2010. – Vol. 60. – P. 345-353.
151. Gaillard, R. Risk factors and consequences of maternal anaemia and elevated haemoglobin levels during pregnancy: a population-based prospective cohort study / R. Gaillard, P.H. Eilers, S. Yassine et al. // Paediatr Perinat Epidemiol. – 2014. - Vol. 28 (3). - P. 213-226.
152. Galy, B. Iron regulatory proteins secure mitochondrial iron sufficiency and function / B. Galy, D. Ferring-Appel, S.W. Sauer et al. // Cell Metabolism. – 2010. – Vol. 12. – P. 194–201.
153. Garg, M. A rapid infusion protocol is safe for total dose iron polymaltose: time for change / M. Garg, G. Morrison, A. Friedman et al. // Internal Medicine Journal. – 2011. – Vol. 41, № 7. – P. 548-554.
154. Goonewardene, I.M.R. Randomized control trial comparing effectiveness of weekly versus daily antenatal oral iron supplementation in preventing anemia

- during pregnancy / I.M.R. Goonewardene, D.I. Senadheera // J Obstet Gynaecol Res. - 2018. - Vol. 44 (3). – P. 417-424.
155. Gozzard, D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options / D. Gozzard // Drug Design, Development and Therapy. – 2011. – Vol. 5. – P. 51–60.
 156. Grzeskowiak, L.E. Approaches for optimising intravenous iron dosing in pregnancy: a retrospective cohort study / L.E. Grzeskowiak, A. Qassim, B. Jeffries, R.M. Grivell // Intern Med J. – 2017. - Vol. 47 (7). – P. 747-753.
 157. Gungor, T. Surgical treatment of intractable postpartum hemorrhage and changing trends in modern obstetric perspective / T. Gungor, A. Simsek, O.A. Ozdemir // Arch. Gynecol. Obstet. – 2009. – Vol. 280, № 3. – P. 351-355.
 158. Haider, B. A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / B. A. Haider, Z. A. Bhutta // Cochrane Database Syst Rev. - 2017. - Vol. 4. - CD004905.
 159. Haider, B.A. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis / B.A. Haider, I. Olofin, M. Wang et al. // British Medical Journal. - 2013. - Vol. 346. – P. 3443.
 160. Haider, B.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / B. A. Haider, Z. A. Bhutta // Cochrane Database Syst. Rev. - 2015; - Vol. (11). - CD004905.
 161. Haider, B.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy / B.A. Haider, Z.A. Bhutta / Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858. CD004905. pub2.
 162. Harvey, L.J. Effect of high-dose iron supplements on fractional zinc absorption and status in pregnant women / L.J. Harvey, J.R. Dainty, W.J. Hollands et al. // American Journal of Clinical Nutrition. – 2007. – Vol. 85. – P. 131-136.
 163. Iglesias, L. Effects of prenatal iron status on child neurodevelopment and behavior: A systematic review / L. Iglesias, J. Canals, V. Arija // Crit Rev Food Sci Nutr. - 2018. – Vol. 58 (10). – P. 1604-1614.

164. Improving Quality of Antenatal Care: New Guidelines From the World Health Organization (WHO) Boston: Harvard T.H. Chan School of Public Health. - 2016.
165. Iqbal, S. Maternal and neonatal outcomes related to iron supplementation or iron status: a summary of meta-analyses / S. Iqbal, C. Ekmekcioglu // J Matern Fetal Neonatal Med. - 2017. - Vol. 1. - P. 13.
166. Isbister, J.P. Adverse blood transfusion outcomes: establishing causation / J.P. Isbister, A. Shander, D.R. Spahn et al. // Transfusion Medicine Reviews. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 89-101.
167. Jaddoe, V.W. The Generation R study: design and cohort update 2012 / V.W. Jaddoe, C.M. van Duijn, O.H. Franco et al. // European Journal of Epidemiology. - 2012. - Vol. 27. – P. 739–756.
168. Jahn, M.R. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer®), a new intravenous iron preparation and its clinical implications / M.R. Jahn, H.B. Andreassen, S. Fütterer et al. // Europ. J. of Pharmac. and Biopharmac. – 2011. – Vol. 78, № 3. – P. 480-491.
169. Janghorban, R. Evaluation of serum copper level in pregnant women with high hemoglobin / R. Janghorban, S. Ziaei, S. Faghihzade // Iranian J. of Med. Sciences. – 2006. – Vol. 31, № 3 – P. 170-172.
170. Johnson–Wimbley, T.D. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century / T.D. Johnson–Wimbley, D.Y. Graham // Therap. Adv. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 4, № 3. – P. 177-184.
171. Kalaivani, K. Time trends in prevalence of anaemia in pregnancy / K. Kalaivani, P. Ramachandran // Indian J Med Res. – 2018. - Vol. 147 (3). – P. 268-277.
172. Kaneko, Y. The transition metal gallium disrupts *Pseudomonas aeruginosa* iron metabolism and has antimicrobial and antibiofilm activity / Y. Kaneko // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117, № 4. – P. 877-888.

173. Kayem, G. Specific second-line therapies for postpartum haemorrhage: a national cohort study / G. Kayem, J.J. Kurinczuk, Z. Alfrevic et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2011. – Vol. 118, № 7. – P. 856-864.
174. Khalafallah, A. A prospective randomized, controlled trial of intravenous versus oral iron for moderate iron deficiency anaemia of pregnancy / A. Khalafallah, A. Dennis, J. Bates et al. // J. of Int. Med. – 2010. – Vol. 268, № 3. – P. 286-295.
175. Kidanto, H.L. Risks for preterm delivery and low birth weight are independently increased by severity of maternal anemia / H.L. Kidanto, I. Mogren, G. Lindmark et al. // S. Afr. Med. J. – 2009. – Vol. 99. – P. 98-102.
176. Knight, M. Peripartum hysterectomy in the UK: management and outcomes of the associated haemorrhage / M. Knight // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 114, № 11. – P. 1380-1387.
177. Kochhar, P. K. Intravenous iron sucrose versus oral iron in treatment of iron deficiency anemia in pregnancy: A randomized clinical trial / P.K. Kochhar, A. Kaundal, P. Ghosh // J. Obstet. Gynaecol. Res. - 2012. - Vol. 26. - P. 1–7.
178. Kozuki, N. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestationalage outcomes / N. Kozuki, A.C. Lee, J. Katz // J Nutr. – 2012. - Vol. 142 (2). – P. 358-362.
179. Krafft, A. Iron sucrose with and without recombinant erythropoietin for the treatment of severe postpartum anemia: a prospective, randomized, open-label study / A. Krafft, C. Breymann // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2011. – Vol. 37, № 2. – P.119–24.
180. Krafft, A. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone / A. Krafft, G. Bencaiova, C. Breymann // Fetal Diagn. Ther. – 2009. – Vol. 25, № 2. – P. 239-245.
181. Lamont, I.L. Siderophore-mediated signaling regulates virulence factor production in *Pseudomonas aeruginosa* / I.L. Lamont // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. – 2002. – Vol. 99. – P. 7072-7077.

182. Le Sade, G.D. Biliary excretion of iron from hepatocyte lysosomes in the rat. A major excretory pathway in experimental iron overload / G.D. Le Sade, L.J. Kost, S.S. Barbat, N.T. La Russo // *J. Clin. Invest.* – 1986. – Vol. 77, N 1. – P. 90 – 97.
183. Lebso, M. Prevalence of anemia and associated factors among pregnant women in Southern Ethiopia: A community based cross-sectional study / M. Lebso, A. Anato, E. Loha // *PLoS One.* - 2017. - Vol. 12 (12). - P. e0188783.
184. Levy, A. Maternal anaemia during pregnancy is an independent risk factor for low birth weight and birth outcome: A meta analysis / A. Levy, D. Fraser, M. Katz et al. // *Am. J. Perinatol.* – 2005. – Vol. 122, № 2. – P. 182-186.
185. Li, Q. Effects of maternal multimicronutrient supplementation on the mental development of infants in rural western China: follow-up evaluation of a double-blind, randomized, controlled trial / Q. Li, H. Yan, L. Zeng et al. // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123, № 4. – P. 685-692.
186. Lin, G. Hemoglobin increases endothelin-1 in endothelial cells by decreasing nitric oxide /G. Lin, R. Macdonald, L. Martonet et al.// *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol.280, N 3. – p. 824 – 830.
187. Lone, F.W. Maternal anaemia and its impact on perinatal outcome / F.W. Lone, R.N. Qureshi, F. Emanuel // *Trop. Med. Int. Health.* – 2004. – Vol. 9, № 4. – P. 486-490.
188. Luis, J. The effects of severe iron-deficiency anaemia on maternal and neonatal outcomes: A case-control study in an inner-city London hospital / J. Luis, M.G. Fadel , G.Y. Lau et al. // *J Obstet Gynaecol.* – 2016. - Vol. 36 (4). – P. 473-475.
189. Lyseng-Williamson, K.A. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia / K.A. Lyseng-Williamson, G.M. Keating // *Drugs.* – 2009. – Vol. 69. – P. 739-756.
190. Magann, E.F. The length of the third stage of labor and the risk of postpartum hemorrhage / E.F. Magann, S. Evans, S.P. Chauhan et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2005. – Vol. 105. – № 2. – P. 290-293.

191. Mahomed, K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2 2003. Oxford: Update Software.
192. Makrides, M. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: a randomized controlled trial / M. Makrides, C.A. Crowther, R.A. Gibson et al. // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2003. – Vol. 78. – P. 145-153.
193. Manoharan, A. Delayed adverse reactions to total-dose intravenous iron polymaltose / A. Manoharan, R. Ramakrishna, B. Pereira // *Int. Med. J.* – 2009. – Vol. 39, № 12. – P. 857.
194. Marret, H. Clinical practice guidelines on menorrhagia: management of abnormal uterine bleeding before menopause / H. Marret, A. Fauconnier, N. Chabbert-Buffet et al. // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2010. – Vol. 152, № 2. – P.133-137.
195. McElhatton, P. R. Iron overdose in pregnancy / P.R. McElhatton, C.F. Hedgley // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 2004. – Vol. 42, № 4. – P. 487-488.
196. McLean, E. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System 1993-2005 / E. McLean, M. Cogswell, I. Egli et al. // *Public Health Nutrition*. – 2009. – Vol. 12. – P. 444-454.
197. Meyron-Holtz, E.G. A possible role for secreted ferritin in tissue iron distribution / E.G. Meyron-Holtz, S. Moshe-Belizowski, L.A. Cohen // *Journal of Neural Transmission*. – 2011. – Vol. 118. – P. 337-347.
198. Milman, N. Iron prophylaxis during pregnancy - how much iron is needed? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrousiron daily in pregnant women / N. Milman, T. Bergholt, L. Eriksen et al. // *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 84. – P. 238-247.
199. Milman, N. Prepartum anaemia: prevention and treatment / N. Milman // *Ann. Hematol.* – 2008. – Vol. 87. – P. 949-959.
200. Milman, N. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women / N. Milman, T.

- Bergholt, K.E Byg et al. // *European Journal of Haematology*. – 2007. – Vol. 79, № 1. – P. 39-46.
201. Mukhopadhyay A. Bhatla N, Kriplani A, Pandey RM, Saxena R. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women: hematological and pregnancy outcome / A. Mukhopadhyay, N. Bhatla, A. Kriplani et al. // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2004. – Vol. 30, № 6. – P. 409-417.
 202. Mukhopadhyay, A. Erythrocyte indices in pregnancy: effect of intermittent iron supplementation / A. Mukhopadhyay, N. Bhatla, A. Kriplani et al. // *National Medical Journal of India*. – 2004. – Vol. 17, № 3. – P. 135-137.
 203. Muñoz, M. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency / M. Muñoz, A.G. Acheson, M. Auerbach et al. // *Anaesthesia*. – 2017. - Vol. 72 (2). – P. 233-247.
 204. New, S. Anaemia, pregnancy, and maternal mortality: the problem with globally standardised haemoglobin cutoffs / S. New, M. Wirth // *BJOG*. – 2015. – Vol. 122 (2). – P. 166-169.
 205. Nguyen, P. Effect of iron content on the tolerability of prenatal multivitamins in pregnancy / P. Nguyen, A. Nava-Ocampo, A. Levy et al. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2008. – Vol. 8. – P. 17.
 206. NICE Clinical guideline CG62: (2008) Antenatal Care.
 207. Nishino, K. Effective salvage of acute massive uterine bleeding using intrauterine balloon tamponade in a uterine adenomyosis patient on dienogest / K. Nishino, K. Hayashi, J. Chaya, N. Kato, O.Yamamuro // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* – 2013. – Vol. 39, № 3. – P. 738-741.
 208. Okamoto, I. Evaluating the role of inductible nitric oxide syntase using a novel and selective inducible nirtic oxide syntase inhibitor in septic lung injury prodused by cecal ligation and puncture / I. Okamoto // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 162, № 2. – P.716-722.
 209. Parker, J. A retrospective one-year singlecentre survey of obstetric red cell transfusions / J. Parker, J. Thompson, S. Stanworth // *International Journal of Obstetric Anesthesia*. – 2009. – Vol. 18. – P. 309-313.

210. Parker, W.H. Gynecologic surgery and the management of hemorrhage / W.H. Parker, W.H. Wagner // *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* – 2010. – Vol. 37, № 3. – P. 427-436.
211. Pasricha, S.R. Anaemia in pregnancy--not just iron deficiency / S.R. Pasricha // *Acta Haematol.* – 2013. - Vol. 130 (4). – P. 279-280.
212. Pasricha, S.R. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update / S.R. Pasricha, S.C. Flecknoe–Brown, K.J. Allen et al. // *Med. J. Aust.* – 2010. – Vol. 193, № 9. – P. 525-532.
213. Pasricha, S.R. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations / S.R. Pasricha // *Pathology.* – 2012. - Vol. 44 (2). – P. 139-147.
214. Pavord, S. British Committee for Standards in Haematology. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / S. Pavord, B. Myers, S. Robinson et al. // *British Journal of Haematology.* – 2012. - Vol. 156 (5). – P. 588-600.
215. Pavord, S. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. British Committee for Standards in Haematology / S. Pavord, B. Myers, S. Robinson et al. / 2011. – 24 p.
216. Pena-Rosas, J.P. Daily oral iron supplementation during pregnancy. J.P. Pena-Rosas, L.M. De-Regil, M.N. Garcia-Casal, T. Dowswell // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – 7. - CD004736.
217. Pena-Rosas, J.P. Daily oral iron supplementation during pregnancy / J.P. Pena-Rosas, L.M. De-Regil, T. Dowswell, F.E. Viteri // *Cochrane Database Systematic Reviews.* - 2012. - 12. - CD004736.
218. Peña-Rosas, J.P. Effects of routine oral iron supplementation with or without folic acid for women during pregnancy / J.P. Peña-Rosas, F.E. Viteri / *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub2.

219. Peña-Rosas, J.P. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy / J.P. Peña-Rosas, L.M. De-Regil, T. Dowswell et al. / Cochrane Reviews, 2012 DOI: 10.1002/14651858.CD009997.
220. Penn, Z. Human immunodeficiency virus infection in pregnancy / Z. Penn, A. Dixit // Current. Obstet. & Gynaecol. – 2006. – Vol. 16-. – P. 191-198.
221. Perez, E.M. Motherinfant Interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia / E.M. Perez, M.K. Hendricks, J.L. Beard et al. // Journal of Nutrition. – 2005. – Vol. 135. – P. 850-855.
222. Prince, A.S. Biofilms, antimicrobial resistance, and airway infection / A.S. Prince // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 347. – P. 1110-1111.
223. Ratledge, C. Iron metabolism in pathogenic bacteria / C. Ratledge // Annu. Rev. Microbiol. – 2000. – Vol. 54. – P. 881-941.
224. Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review) / L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo, A. Casasbuenas // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2011. – 10. - CD003094.
225. Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy / L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo / Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003094.pub2.
226. Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy / L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo, A. Casasbuenas / Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 10, Article ID CD003094, 2011.
227. Rosner, M.H. Ferumoxytol for the treatment of iron deficiency / M.H. Rosner, M. Auerbach // Expert Review of Hematology. – 2011. – Vol. 4, № 4. – P. 399-406.
228. Roy, N.B.A. The management of anaemia and haematinic deficiencies in pregnancy and post-partum / Roy N.B.A., S. Pavord // Transfus Med. – 2018. – Vol. 28 (2). – P. 107-116.
229. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2007) Blood Transfusions in Obstetrics. RCOG Green-top guideline.

230. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2009) Postpartum haemorrhage, Prevention and Management. RCOG Green-top guideline 52.
231. Rubio-Álvarez, A. Incidence of postpartum anaemia and risk factors associated with vaginal birth. A. Rubio-Álvarez 1, M. Molina-Alarcón 2, A. Hernández-Martínez // *Women Birth.* – 2018. - Vol. 31 (3). – P. 158-165.
232. Rukuni, R. Screening for iron deficiency and iron deficiency anaemia in pregnancy: a structured review and gap analysis against UK national screening criteria / R. Rukuni, M. Knight, M.F. Murphy et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* - 2015. - Vol. 20 (15). – P. 269.
233. Ryan, K. Significant haemoglobinopathies: guidelines for screening and diagnosis / K. Ryan, B. Bain, D. Worthington // *British Journal of Haematology.* – 2010. – Vol. 149. – P. 35–49.
234. Santapaola, D. Effect of bovine lactoferrin on the activation of the enteroinvasive bacterial type III secretion system / D. Santapaola // *Biometals.* – 2004. – Vol. 17. – P. 261-265.
235. Schaefer, R.M. Anaemia Working Group. Current recommendations for the treatment of iron deficiency anemia / R.M. Schaefer, R. Huch, A. Krafft // *Rev. Med. Suisse.* – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 874-880.
236. Scholl, T.O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant / T.O. Scholl // *American Journal of Clinical Nutrition* – 2005. – Vol. 81, № 5. – P. 1218-1222.
237. Schumann, K. On risks and benefits of iron supplementations for iron intake revisited / K. Schumann, T. Ertle, B. Szegner et al. // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2007. – Vol. 21, № 3.– P.147-168.
238. Seck, B.C. Determinants of compliance with iron supplementation among pregnant women in Senegal / B.C. Seck, R.T. Jackson // *Public Health Nutrition.* – 2008. – Vol. 11, № 6. – P. 596-605.
239. Seid, M.H. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial / M.H. Seid, R.J.

- Derman, J.B. Baker et al. // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2008. – Vol. 199, № 4. – P. 435.
240. Sergent, F. Intractable postpartum haemorrhages: where is the place of vascular ligations, emergency peripartum hysterectomy or arterial embolization? / F. Sergent, B. Resch, E. Verspyck et al. // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2004. – Vol. 32, № 4. – P. 320-329.
241. Sidhu, H.K. Pelvic artery embolization in the management of obstetric hemorrhage / H.K. Sidhu, G. Prasad, V. Jain et al // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2010. – Vol. 89, № 8. – P. 1096-1099.
242. Skaar, E.P. Iron-source preference of Staphylococcus aureus infections / E.P. Skaar, M. Humayun, T. Bae et al. // Science. – 2004. – Vol. 305. – P. 1626-1628.
243. Skoczynska, A. Acute iron poisoning in adult female / A. Skoczynska, D. Kwiecinska, M. Kielbinski et al. // Hum. and Exp. Toxicol. – 2007. – Vol. 26, № 8. – Seck BC, P. 663-666.
244. So-Osman, C. Triggers and appropriateness of red blood cell transfusions in the postpartum patient--a retrospective audit / C. So-Osman, J. Cicilia, A. Brand et al. // Vox. Sang. – 2010. – Vol. 98. – P. 65-69.
245. Stevens, G.A. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data / G.A. Stevens, M.M. Finucane, L.M. De-Regil et al. // Lancet Glob Health. – 2013. - Vol. 1. – P. 16–25.
246. Sun, D. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach D. Sun, A. McLeod, S. Gandhi et al. // Obstet Gynecol Surv. - 2017. - Vol. 72 (12). - P. 730–737.
247. Tan, C.H. Perioperative endovascular internal iliac artery occlusion balloon placement in management of placenta accrete / C.H. Tan, K.H. Tay, K. Sheah // Am. J. Roentgenol. – 2007. – Vol. 189, № 5. – P. 1158-1163.
248. Taylor, C. L. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children / C.L.

- Taylor, P.M. Brannon // *Am J Clin Nutr.* - 2017. - Vol. 106 (Suppl 6). - P. 1547–1554.
249. Ticconi, C. Oxytocin modulates nitric oxide generation by human fetal membranes at term pregnancy / C. Ticconi, A. Zicari, M. Realacci et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2004. – Vol. 52, N 3. – P. 185 – 191.
 250. Touboul C. Efficacy of selective arterial embolisation for the treatment of life-threatening post-partum haemorrhage in a large population / C. Touboul, W. Badiou, J. Saada et al. // *PLoS ONE.* – 2008. – Vol. 3, № 11. – P. 3819.
 251. Uchiyama, D. Arterial catheterization and embolization for management of emergent or anticipated massive obstetrical hemorrhage / D. Uchiyama, M. Koganemaru, T. Abe, D. Hori, N. Hayabuchi // *Radiat. Med.* – 2008. – Vol. 26. – P. 188–197.
 252. UNICEF/UNU/WHO. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention, and Control. A Guide for Programme Managers. – Geneva: WHO/NHD, 2001.
 253. Van Veen, E.J.W. Recombinant human activated factor VII in postpartum hemorrhagic shock: the dark side / E. J. W. van Veen // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 211-212.
 254. Van Wyck, D.B. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial / D.B. Van Wyck, M.G. Martens, M.H. Seid et al. // *Obstetrics and Gynecology.* – 2007. – Vol. 110, № 2 (I). – P. 267-278.
 255. Vaupel, P. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis / P. Vaupel // *Oncologist.* – 2008. – Vol.13, № 3. – P. 21-26.
 256. Villar, J. Scientific basis for the content of routine antenatal care. I. Philosophy, recent studies, and power to eliminate or alleviate adverse maternal outcomes / J. Villar, P. Bergsjö // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1997 – Vol. 76. – P. 1-14.

257. Vinogradova, M.A. Iron deficiency anemia during pregnancy: the treatment approaches and outcomes. M.A. Vinogradova, T.A. Fedorova, O.V. Rogachevsky // *British Journal of Haematology*. – 2015. - Vol. 169 (suppl 1). – P. 100-101.
258. Weinberg, E.D. Suppression of bacterial biofilm formation by iron limitation / E.D. Weinberg // *Med. Hypotheses*. – 2004. – Vol. 63. – P. 863-865.
259. WHO, CDC. Assessing the iron status of populations. Report of a joint World Health Organization / Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level. Geneva, Switzerland: World Health Organization and Centers for Disease Control and Prevention, 2005. – 1-30.
260. WHO. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. – Geneva, 2001 (WHONHD1.3). – P. 132.
261. World Health Organization (WHO). Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011.
262. World Health Organization. Global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization, 2015.
263. Wulff, M. Iron supplementation during pregnancy in Sweden: to what extent is the national recommendation followed? / M. Wulff, E.C. Ekstrom // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2003. – Vol. 82. – P. 628-635.
264. Xiong, X, Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis / X. Xiong, P. Buekens, S. Alexander, N. Demianczuk, E. Wollast // *Am. J. Perinatol.* – 2000. – Vol. – 17, № 3. – P. 46.
265. Zhou, S.J. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial / S.J. Zhou, R.A. Gibson, C.A. Crowther, M. Makrides // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2007. – Vol. Oct 10; Vol.
266. Ziaei, S. Iron status markers in nonanemic pregnant women with and without iron supplementation / S. Ziaei, M. Mehrnia, S. Faghihzadeh //

- International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2008. – Vol. 100. – P. 130-132.
267. Ziaei, S. The effects of iron supplementation on serum copper and zinc levels in pregnant women with high-normal hemoglobin // S. Ziaei, R. Janghorban, S. Shariatdoust, S. Faghihzadeh // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2008. – Vol. 100. – P. 133-135.
268. Zwart, J.J. Peripartum hysterectomy and arterial embolization for major obstetric hemorrhage: a 2-year nationwide cohort study in the Netherlands / J.J. Zwart, P.D. Dijk, J. Van Roosmalen // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202, № 150. – P. 1-7.