

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

УДК 616.155.194-084:618.3 (470.43)

Шаховская Ирина Николаевна

**РЕГИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЫ
ПРОФИЛАКТИКИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.01- Акушерство и гинекология

**Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор,
Заслуженный врач РФ
О.И.Линева

Самара – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	10
Глава 1. Современные представления о факторах риска развития железододефицитной анемии беременных, методах терапии, профилактики анемии и связанных с ней гестационных осложнений	10
1.1. Этиология, патогенез и факторы риска развития железододефицитной анемии беременных	10
1.2. Влияние железододефицитной анемии на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного	18
1.3. Современные принципы лечения железододефицитной анемии беременных....	22
1.4. Медико-социальные и организационные аспекты прогнозирования, профилактики железододефицитной анемии беременных и ассоциированных с ней осложнений гестации	28
Глава 2. Материалы и методы исследования	35
2.1. Общая характеристика, дизайн, объем и методы исследования	35
2.2. Статистическая обработка полученных результатов	43
2.3. Методика расчета прогнозирования риска развития заболевания.....	47
2.4. Оценка эффективности прогнозирования риска развития заболевания, основанная на методах доказательной медицины	52
Глава 3. Результаты собственных исследований	54
3.1. Особенности репродуктивного здоровья женщин – жительниц урбанизированного региона	54
3.2. Региональные факторы риска развития и особенности течения анемии беременных. Характер осложнений беременности, родов, состояние новорожденных	68
3.3. Эффективность комплексной программы профилактики анемии беременных с учетом специфики региона.....	101
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	121
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	144
ПРИЛОЖЕНИЕ	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. В условиях неустойчивого развития экономики и демографического кризиса проблемы охраны здоровья женщин и детей приобретают особую значимость. Задачей государственной важности на сегодняшний день по-прежнему продолжает оставаться сохранение репродуктивного здоровья женщин, снижение перинатальных потерь [Путин В.В., 2012].

Частота заболевания анемией беременных женщин составляет от 15% до 80%, занимая первое место среди экстрагенитальной патологии (ЭГП) беременных [Громова О.А., 2010; Радзинский В.А., 2011; Виноградова М.А., 2015; Тихомиров А.Л., 2015]. Течение беременности и родов на фоне анемии характеризуется развитием осложнений, которые угрожают жизни как матери так и плода: невынашивание, патологические роды, большой объем кровопотери в раннем послеродовом периоде, более высокая частота послеродовых гнойно-септических заболеваний, гипогалактия [Айламазян Э.К. и соавт., 2010; Бурлев В.А., 2010; Серов В.Н. и соавт. 2010; Лысов Н.А., 2011; Кан Н.Е., 2012; Занько С.Н., 2015; Радзинский В.Е. и соавт., 2015; Ткаченко Л. В., 2015; Шалина Р.И., 2015].

Анемия неблагоприятно воздействует на формирование фетоплацентарного комплекса, развитие гипотрофии плода и в 90% случаев носит железодефицитный (ЖД) характер [Шехтман М.М., 2005; Буданов П.В., 2011; Белоцерковцева Л.Д., 2012; Липатов И.С., 2015; Тезиков Ю.В., 2015]. Обращает на себя внимание факт более высокой частоты анемии у беременных на фоне экологического неблагополучия, низкого социального и материального уровня семей, высокой частоты экстрагенитальной патологии [Мальцева Л.И., 2007].

По статистическим данным, самый высокий процент анемий – от 57 до 71% – зарегистрирован в городах с максимальной техногенной нагрузкой на окружающую среду. Это указывает на несоответствие между стремительными темпами техногенного преобразования среды и адаптационными резервами организма женщины, то есть является проявлением «эколого-генеративного диссонанса» [Целкович Л.С., 2000; Филиппова Т.Ю., 2006; Линева О.И., 2010; Цуркан С.В.,

2011; Балтер Р.Б., 2012.].

С января 2006 г. в Российской Федерации началась реализация приоритетного Национального проекта (НП) «Здоровье», направленного на укрепление здоровья населения, в том числе и репродуктивного, повышение доступности и качества медицинской помощи. Особое внимание в рамках НП «Здоровье» уделяется улучшению работы службы родовспоможения. Важной мерой финансовой поддержки государственных и муниципальных учреждений здравоохранения, оказывающих помощь женщинам в период беременности, родов и послеродовый период, является программа «Родовой сертификат» [Филиппов О.С., 2009; Чумакова О.В., 2010].

С 2011 г. внедрена программа «Модернизация здравоохранения», позволяющая оснастить медицинские учреждения современным оборудованием, которое способствует улучшению диагностики и лечения [Зими́на Э. В., 2011; Широкова В.И., 2011; Ткаченко Л.В., 2015].

Степень разработанности темы исследования. По данным различных авторов [Шехтман М.М., 2005; Бурлев В.А., 2010; Громова О.А., 2010; Коноводова Е.Н., 2010; Лебедев В.А., 2011; Шалина Р.И., 2012; Давыдова А. Ю., 2013; Кан Н. Е., 2013; Мурашко А. В., 2013; Тютюнник В.Л., 2013; Петриченко Н.В., 2015] имеется положительный опыт диагностики, профилактики и лечения беременных с железодефицитной анемией (ЖДА). Однако не разработаны факторы риска развития анемии беременных, основанные на региональных особенностях, в том числе не изучено влияние ВИЧ-инфекции на частоту анемии беременных, патологии родов, перинатальной заболеваемости и смертности.

В доступной нам литературе не было указаний на исследования, направленные на разработку прогностической таблицы риска развития анемии во время беременности в урбанизированном регионе. Не проводилась оценка эффективности целевой региональной программы оздоровления беременных с анемией в рамках НП «Здоровье». Не разработана также программа межведомственного и междисциплинарного взаимодействия охраны репродуктивного здоровья при анемии беременных.

Цель исследования: разработка и внедрение комплексной программы профилактики анемии беременных в урбанизированном регионе для снижения частоты осложнений репродуктивной функции.

Задачи исследования:

1. Дать комплексную оценку показателей репродуктивного здоровья жительниц г. Тольятти в динамике за 15 лет.
2. Выделить региональные факторы риска, влияющие на развитие анемии беременных.
3. Определить влияние анемии на течение, исход беременности, состояние плода и новорожденного.
4. Изучить влияние ВИЧ-инфекции на развитие анемии беременных и других осложнений гестации.
5. Разработать комплекс мер по профилактике и лечению анемии беременных в урбанизированном регионе.
6. Проанализировать эффективность целевой региональной программы оздоровления беременных с анемией в рамках НП «Здоровье».
7. Оценить прогностические значения и эффективность разработанной программы охраны репродуктивной функции при анемии беременных.

Научная новизна исследования. Впервые на региональном уровне изучены факторы риска развития анемии беременных с математическим прогнозированием и объективизацией предикторов, установлена значимость влияния ВИЧ-инфекции на частоту анемии беременных, патологию родов, перинатальной заболеваемости и смертности [патент РФ на изобретение № 582763]. Научно обоснована необходимость проведения догестационной подготовки и периконцепционной профилактики развития анемии у женщин группы риска. Проведено комплексное исследование влияния НП «Здоровье» на профилактику и лечение анемии беременных. С позиции доказательной медицины проведена оценка эффективности разработанной программы межведомственного и междисциплинарного взаимодействия охраны репродуктивного здоровья при анемии беременных.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Исследование

влияния НП «Здоровье» на профилактику, лечение анемии беременных с учетом медико-демографических характеристик региона выявило характерные особенности для целенаправленной профилактической работы врачей амбулаторного и стационарного звена. Внедрение созданной нами программы догестационной и периконцепционной профилактики, а также алгоритма ведения беременных группы высокого риска и с манифестными проявлениями анемии привело к снижению анемии беременных на 56,8%, гестационных осложнений – на 55,5%, перинатальной смертности – на 56,7%, заболеваемости новорожденных – на 3,5 %.

Методология и методы диссертационного исследования. Методология работы основывается на изучении и структурировании данных отечественной и зарубежной литературы по комплексному подходу к профилактике анемии беременных с акцентом на региональный аспект проблемы. В соответствии с целью и задачами был разработан дизайн и план выполнения этапов диссертационного исследования, подобран объект исследования и комплекс современных методов. В работе использованы клиничко-статистический, лабораторные, инструментальные (УЗИ, УЗДГ, КТГ) и гистологические методы исследования. Расчет статистических данных, тестов клинической эпидемиологии, разработка прогностических таблиц и стандартов эффективности доказательной медицины проводились с использованием компьютерных программ.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Репродуктивное здоровье женщин урбанизированного региона, каким является г.Тольятти, определяется взаимодействием социально-гигиенических, медико-биологических и организационных факторов.
2. Специфика выявленных региональных факторов риска существенно влияет на частоту развития железодефицитных состояний (ЖДС) у беременных женщин и дает возможность разработать эффективную таблицу прогностического риска.
3. Анемия беременных оказывает неблагоприятное влияние на состояние биологической тетра-системы «мать-плацента-плод-новорожденный».
4. Результативность НП «Здоровье» потенцируется внедрением разработан-

ной целевой региональной программы профилактики и лечения анемии беременных.

5. Методы доказательной медицины подтверждают эффективность медико-организационных технологий в улучшении репродуктивного здоровья населения урбанизированного региона.

Апробация научных результатов. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на городских и областных комиссиях родовспоможения, аппаратных совещаниях руководителей учреждений здравоохранения г.Тольятти, департамента здравоохранения мэрии г.о. Тольятти, Министерства здравоохранения Самарской области, медицинских советах департамента здравоохранения, кустовых совещаниях для руководителей акушерско-гинекологической службы города, научно-практических конференциях и съездах городского, регионального, всероссийского уровня с международным участием: на 2-ой Межрегиональной научно-практической конференции «Неотложные состояния в практике многопрофильного стационара» (Тольятти, 2009); X юбилейном Всероссийском научном форуме «Мать и дитя - 2009», (Москва, 2009); Всероссийском конгрессе «Амбулаторно-поликлиническая практика – новые горизонты» (Москва, 2010); городской конференции с участием специалистов из Москвы «Современные принципы диагностики и лечения железодефицитных состояний у женщин во время беременности» (Тольятти, 2010); XVI Всероссийском конгрессе «Экология и здоровье человека» (Самара, 2011); городской междисциплинарной конференции: «Экстрагенитальная патология у беременных женщин» (Тольятти, 2011); Всероссийском конгрессе с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая практика: проблемы и перспективы» (Москва, 2011); XIII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя – 2012» (Москва, 2012).

Личный вклад автора. Автором лично проанализированы основные качественные показатели службы родовспоможения г.Тольятти за 15 лет, проведен анализ соматической, гинекологической патологии, особенностей течения беременности и родов, а также состояния новорожденных у 221 беременной женщины, из них – 170 с анемией, с использованием клинических, лабораторных, функ-

циональных и инструментальных методов. Разработана и внедрена программа охраны репродуктивного здоровья женщины с анемией.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ университета. Диссертация соответствует паспорту специальности 14.01.01 - Акушерство и гинекология: «Физиологические и осложненные беременность, роды и послеродовой период у женщины» и «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов». Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации: 01201053583).

Внедрение в практику полученных результатов. Материалы диссертации и вытекающие из них рекомендации внедрены в работу женских консультаций государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская поликлиника № 1», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская поликлиника № 2», государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Тольяттинская городская клиническая поликлиника №3» и используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень достоверности результатов проведенных исследований. Достоверность полученных научных результатов определяется использованием достаточного объема современных методов исследования с применением критериев доказательной медицины. Комиссия по проверке первичной документации пришла к выводу, что все материалы диссертационной работы достоверны и получены лично автором, который принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования. Текст диссертации также написан лично соискателем.

Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии № 1, № 2, ИПО государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государствен-

ный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 24 мая 2016г. (протокол № 14).

Публикации результатов исследования. По теме диссертации было опубликовано 13 научных работ, из них 5 работ в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, получен Патент РФ на изобретение.

Структура диссертации. Материалы диссертации изложены на 171 странице машинописного текста. Данная научная работа состоит из введения, основной части, заключения, списка сокращений, приложения, списка литературы, содержащего 250 литературных источников, из них 180 российских и 70 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 34 рисунками, 49 таблицами и 2 клиническими примерами.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1. Современные представления о факторах риска развития железодефицитной анемии беременных, методах терапии, профилактики анемии и связанных с ней гестационных осложнений

(обзор литературы)

1.1. Этиология, патогенез и факторы риска развития железодефицитной анемии беременных

Анемия у беременных женщин была и остается, несмотря на большое число научно-исследовательских работ, направленных на её изучение, одной из важных проблем современного акушерства [Шехтман М.М., 2005; Радзинский В.Е., 2010; 2011; 2015].

С момента зарождения человека кровь играет жизненно важную роль. Основная часть заболеваний крови в практике врача-акушера-гинеколога встречается достаточно редко, единственным исключением является анемия.

По своей этиологии и патогенезу анемия, развивающаяся при беременности, не является самостоятельным заболеванием. Существуют анемии, связанные с беременностью как с одним из этиологических факторов – это истинные анемии беременных, и анемии, которые развиваются у беременных на фоне различных экстрагенитальных заболеваний.

К основным группам риска развития железодефицитной анемии (ЖДА) относятся: беременные, кормящие матери; женщины, страдающие меноррагиями вследствие ряда гинекологических заболеваний, таких как дисфункциональные маточные кровотечения, миома матки, внутренний эндометриоз тела матки, а так же больные с хронической кровопотерей различной локализации, в том числе доноры. Дети, рожденные от матерей с наличием ЖДА в период беременности, так же относятся к группе риска развития ЖДА [Дворецкий Л.И., 2006; Гороховская Г.Н., 2007; Сокур Т.Н., 2007; Овчинникова О.В., 2010; Лебедев В.А., 2011; Румян-

цев А.Г., 2015].

Частота заболевания анемией беременных женщин составляет от 15% до 80%, по данным различных авторов, занимая первое место среди экстрагенитальной патологии беременных [Шехтман М.М., 2005; Хух, Р. и соавт., 2007]. ЖДА страдают до 90% больных анемией. Распространенность ЖДА у беременных в разных странах по данным ВОЗ колеблется от 21 до 89% при диагностике по уровню гемоглобина и от 49 до 99% по уровню сывороточного железа [Шехтман М.М., 2005; Хух Р., 2007; Narasinga B.S., 2003]. Другие формы анемии у беременных встречаются гораздо реже, практически с той же частотой, что и в популяции среди небеременных женщин [Шехтман М.М., 2005].

В тоже время, частота железодефицитных состояний (ЖДС), предшествующих ЖДА, безусловно, значительно выше и достигает до 92% [Хух Р., 2007; Шевелев а Т.В., 2012; Freymann С., 2002]. По данным некоторых авторов [Серов В.Н., 2010], к концу гестационного процесса дефицит (ДЖ) развивается у всех беременных в латентной или в манифестной форме. Описано три стадии ДЖ:

- Прелатентный дефицит железа (ПДЖ), при котором снижен запас железа в депо при сохранении транспортного и гемоглобинового фондов. В связи с отсутствием клинических проявлений и четких критериев диагностики некоторые авторы считают, что это состояние не имеет практического значения [Румянцев А.Г., 2006].

- Латентный дефицит железа (ЛДЖ), который составляет 70% от всех ЖДС и представляет собой функциональное расстройство с отрицательным балансом железа, когда наблюдается полное истощение запасов железа в депо. ЛДЖ характеризуется клиникой сидеропенического синдрома, но гемоглобин (Hb) при этом остается в пределах нормальных значений, что не позволяет выявить лиц с этим состоянием из общей популяции людей, поэтому в настоящее время ЛДЖ не является болезнью, и не имеет самостоятельного кода по МКБ-10. Ряд авторов предлагает ЛДЖ шифровать кодом Е61.1 – недостаточность железа [Коноводова Е.Н., 2012].

Железодефицитная анемия (ЖДА) или манифестный дефицит железа

(МДЖ) это самостоятельная нозологическая форма, и составляет 30% от всех ЖДС.

При ЖДА выявляются анемический и сидеропенический синдромы, имеется снижение Нв и сывороточного железа (СЖ), повышение общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС), снижение сывороточного ферритина (СФ) [Румянцев А.Г., 2006; Серов В.Н., 2010; Сарсания С.И., 2012].

Распространённость ДЖ среди беременных многофакторная проблема, установлено, что с увеличением срока беременности частота ДЖ возрастает не менее чем в 3-3,5 раза [Радзинский В.Е., 2010].

К факторам, предрасполагающим к развитию ДЖ во время беременности, относятся:

- 1) истощение запасов железа у 40-60% женщин до беременности;
- 2) более интенсивный процесс эритропоэза, увеличение эритроцитарной массы;
- 3) потребление плодом железа из материнского депо, вследствие которого у матери формируется отрицательный баланс железа [Серов В.Н., 2010; Nuch R., 1999].

Частота развития ЖДС во время беременности зависит и от таких факторов, как паритет и уровень жизни, питание, вредные привычки, сопутствующие заболевания и т.д. [Радзинский В.Е., 2011; Ткаченко Л.В., 2012]. Частота ДЖ и ЖДА в 2 раза выше у женщин с низким уровнем доходов и повторнородящих. Риск развития ЖДС в 3 раза выше у женщин, имеющих 2-3 ребенка и почти в 4 раза – у многорожавших (> 4 детей) [Маликова Г.Б., 2001; Scholl Т.О., 2005]. По мнению В.Н. Серова и соавторов (2010), определенную роль в этиологии и патогенезе анемии беременных играют иммунореактивные сдвиги, происходящие в организме беременной, причиной которых является воздействие антигенных раздражителей со стороны плода.

Для нормальной жизнедеятельности человека необходимо регулярное поступление в организм железа, которое относится к незаменимым микроэлементам. Биологическая роль железа состоит в его участии в

окислительно-восстановительных процессах, реакциях кислородозависимого свободнорадикального окисления и антиокислительной системе, росте и старении тканей, механизмах общей и тканевой резистентности, кроветворении, снабжении органов и тканей кислородом, активации и ингибировании целого ряда ферментов [Серов В.Н., 2010; Третьякова О.С., 2013]. Железо входит в состав белков-хромопротеидов, которые обеспечивают перенос электронов в цепи биологического окисления [Литвицкий П.Ф., 2002; Nancy С.А., 2000; Fairweather-Tait S.J., 2001].

Гемовое железо входит в состав гемоглобина и миоглобина, участвует в биосинтезе ДНК, коллагена, процессе деления клеток, синтезе иммуноглобулинов, влияет на количество и функциональную активность Т-лимфоцитов [Литвицкий П.Ф., 2002; Серов В.Н., 2005; Nancy С.А., 2000; Fairweather-Tait S.J., 2001; Casanueva E., 2003]. Свободное нехелатированное железо вследствие его каталитического действия в реакции $Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$ образует гидроксильные радикалы, которые способны вызвать повреждение клеточных мембран и гибель клеток. В процессе эволюции защита от этого воздействия свободного железа была решена с помощью образования специализированных молекул для абсорбции железа из пищи, его всасывания, транспорта и депонирования в нетоксичной растворимой форме. Транспорт и депонирование железа осуществляются специальными белками – трансферрином, трансферриновым рецептором, ферритином. Синтез этих белков регулируется с помощью специального механизма и зависит от потребностей организма [Румянцев А.Г., 2006]. В норме общее количество железа в организме составляет 2-6 г., при этом 65% приходится на долю железа Нв; 20% - на долю ферритина (железопроteid, обеспечивающий депонирование железа). Функция ферритина - создание запасов железа и быстрая его мобилизация в зависимости от потребности; накапливается в органах депо – в печени (1/3 ферритина), селезенке, костном мозге; содержание в сыворотке в норме составляет 15-150 мкг/л.

Существует прямая зависимость между величиной СФ и наличием резервного железа: 1 мкг/л СФ соответствует 8 мг резервного железа. На сегодня един-

ственным международно признанным маркером запасов железа в организме человека является СФ [Серов В.Н. и соавт., 2005; Дроздов В.Н., 20007; Бурлев В.А., 2010; Коноводова Е.Н., 2012].

В организме человека железо распределено следующим образом - 10% сосредоточено в миоглобине; еще 5% находится в ферментах; на долю транспортного железа (трансферина) приходится совсем немного – 0,1%, это железопротеид в составе бета-глобулиновой фракции. Основная функция трансферина – транспорт железа, связь между местами поступления железа и местами его потребления в костном мозге для синтеза Hb, в печени, селезенке, плаценте и других органах, где он входит в состав ферритина и гемосидерина, включается в состав миоглобина и клеточных дыхательных ферментов. Общее содержание трансферина в сыворотке в норме составляет 44,9-78,2 мкмоль/л. Конечным продуктом обмена железа является гемосидерин, который откладывается в тканях [Серов В.Н. и соавт., 2010; Третьякова О.С., 2013].

Метаболизм железа у здорового человека представляет собой замкнутую систему (рис.1.1).

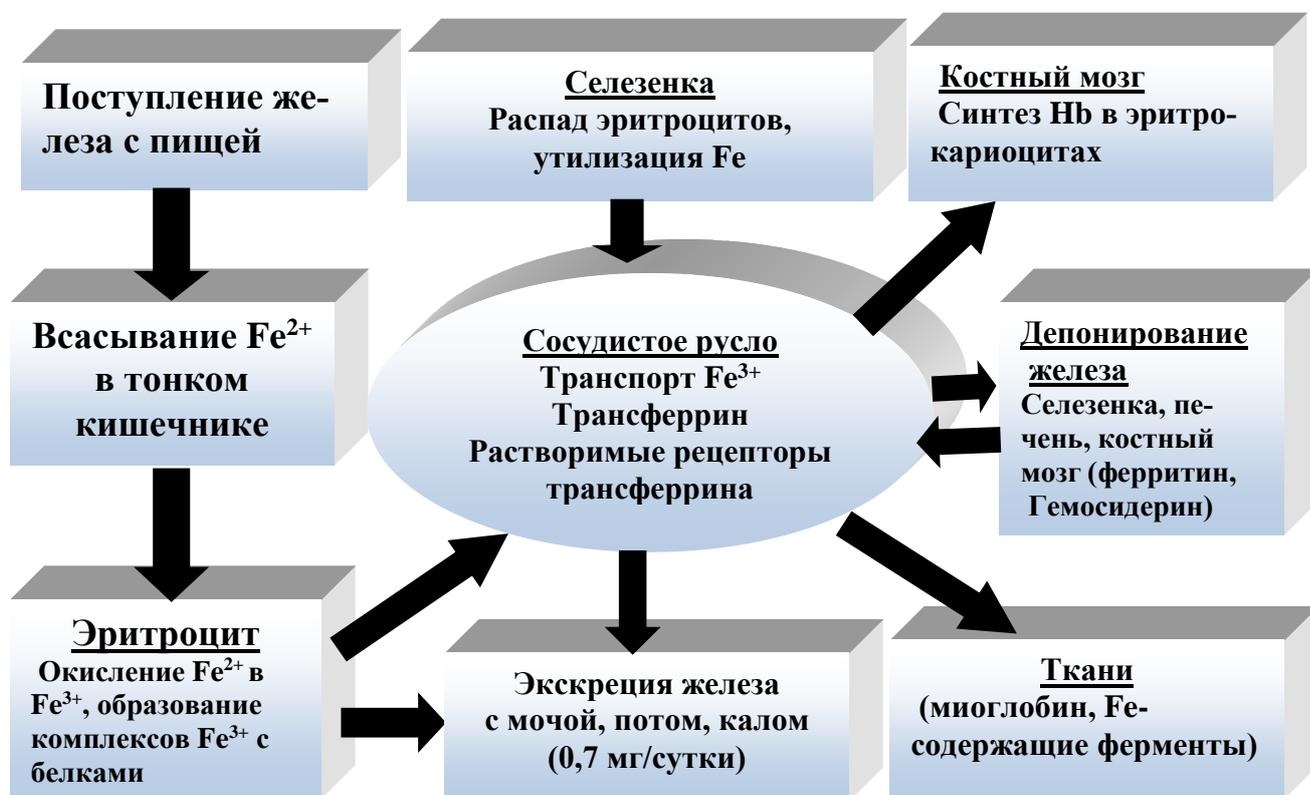


Рисунок 1.1 - Метаболизм железа в организме

Ежедневно человек теряет с биологическими жидкостями и слущенным эпителием желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) около 1 мг железа.

Ровно столько же способно всасываться в ЖКТ из продуктов питания. Железо поступает в организм только с продуктами питания. Организмом ежедневно теряется 1 мг железа и 1 мг всасывается. Эритропоэз в организме человека один из самых интенсивных процессов – костный мозг вырабатывает 2 млн. эритроцитов в секунду, 173 млрд. клеток в день. В процессе разрушения старых эритроцитов освобождается около 40 мг железа, которое утилизируется макрофагами и опять идет на построение гема. В организме существует специальный механизм всасывания железа, но механизма физиологического выведения железа не существует, он пассивен [Коноводова Е.Н., 2008].

Поступление в организм железа является высоко-интегрированным процессом, который обеспечивается абсорбцией его в ЖКТ, зависящая от индивидуальных особенностях организма и факторов, связанных с алиментарными формами поступающего железа. Интенсивнее всего железо всасывается в двенадцатиперстной кишке и верхних отделах тонкого кишечника. Процесс всасывания железа зависит от: 1) его количества в пище; 2) биологической доступности; 3) потребности организма.

В физиологических условиях всасывание железа в кишечнике включает последовательные стадии: 1) захват микроэлемента щеточной каймой клеток слизистой оболочки; 2) мембранный транспорт; 3) внутриклеточный перенос и образование запасов в клетке; 4) освобождение из клетки в кровоток [Третьякова О.С., 2013; Strai S.K.S., 2002]. Если беременность наступает на фоне адекватных запасов железа, то в I триместре кишечная абсорбция снижена, расходуется железо из депо. Во II и III триместрах увеличивается эритроцитарная масса, растет плод и плацента, запасы железа истощаются, что стимулирует его всасывание. В связи с чем, ежедневная потребность в микроэlemente к концу беременности возрастает до 6 мг/сут (в среднем 4,6 мг/сут) [Коноводова Е.Н., 2008; Дворецкий Л.И., 2012; Даниялова Х.М., 2013; Докуева Р.С., 2014; Beutler E., 2001].

Вне беременности при ЖДС в 2-5 раз возрастает всасывание железа в ки-

шечнике, а у беременных — почти в 10, что обусловлено увеличением потребности в железе. Для поддержания нормального баланса железа во время беременности и до зачатия необходимы адекватные запасы микроэлемента (СФ не менее 69 мкг/л в I триместре) и чтобы количество биодоступного железа, поступающего с пищей, было достаточным [Демихов В.Г., 2004; Городецкий В.В., 2008; Аристова И.В., 2010; Серов В.Н.и соавт., 2010; Коноводова Е.Н., 2012; Бурлев В.А., 2013].

На всю беременность дополнительно требуется 800-1200 мг микроэлемента (табл.1.1) с учетом того, что происходит экономия около 160 мг железа за счет отсутствия менструации [Бурлев В.А., 2003; Грацианская А.Н., 2013; Breumann, C. 2002].

Таблица 1.1 - Дополнительный расход железа в связи с беременностью и родами

Плод	270-500 мг
Матка	50 мг
Плацента	90-100 мг
Увеличение эритроцитарной массы	450-700 мг
Потери (эпителий, кожа, моча)	230 мг
Кровопотеря в родах	100-200 мг
Лактация и лохии	250-300 мг

В развитии ЖД у беременных доказана роль ряда витаминов и микроэлементов [Громова О.А., 2010; Мозговая Е.В., 2011; Мальцева Л.И., 2012]. Так гипохромная анемия развивается при дефиците аскорбиновой кислоты, тиамина, рибофлавина, пиридоксина.

При беременности в организме снижается показатель не только железа, но и еще ряда микроэлементов – кобальта, марганца, цинка; количественное же содержание меди при снижении уровня гемоглобина возрастает, что связано с резким падением при анемии концентрации меди в печени [Бугакова И.О., 2003; Громова О.А., 2010].

При ЖДА во время беременности происходят стойкие изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, выражающиеся в снижении общего количества лейкоцитов, числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-активных и В - лимфоцитов, уровня IgM и IgG, в свою очередь уровень IgA повышается [Сухих Г.Т.,

2002; Бугакова И.О., 2003; Юрьев С.Ю., 2011].

Субстратом и инициаторами процесса окисления являются эритроциты, в которых благодаря наличию большого количества кислорода, железа и липидов может происходить образование активных форм кислорода (АФК) [Сюндюкова Е.Г., 2008; Mara M, 2000; Rein D.T., 2002]. В свою очередь АФК становятся действующим патогенетическим звеном, вызывающим широкий спектр патологических изменений [Breymanн C., 2008; Vencaiova G, 2012]. Нестабильные формы гемоглобина, взаимодействуя с природными компонентами мембран, вытесняют кислород в виде супероксидного радикала, который инициирует перикисное окисление липидов (ПОЛ) [Сюндюкова Е.Г., 2008; Ловцова Л.В., 2011; Breymanн C., 2001].

При токсическом воздействии на эритроцитарную мембрану происходит увеличение содержания сульфгидрильных групп и липопротеинового комплекса, которые способствуют повышению доступности мембран для окисления, снижению их способности к деформации, то есть приводят к изменению параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние мембран, а, следовательно, к развитию анемии [Беженарь В.Ф., 2003; Бугакова И.О., 2003].

Частота ЖДА зависит также и от региона проживания. В городах с максимальной техногенной нагрузкой на окружающую среду, наблюдается самый высокий процент анемий беременных, которая составляет 57-71%; сочетание преэклампсии со среднетяжелой и тяжелой анемией наблюдается у 63% беременных, а пангемоцитопения – у 39-53% беременных [Касабулатов Н.М., 2003; Спиридонова Н.В., 2007; Ногаева М.Г., 2011; Цуркан С.В., 2011].

По мнению ряда авторов [Линева О.И., 2010; Цуркан С.В., 2011], участие молекулы железа в реакциях свободнорадикального окисления может быть одним из маркеров неблагоприятного течения беременности. Содержание ионизированного железа как показателя активности процессов ПОЛ четко коррелирует с синдромом задержки развития плода (СЗРП), преэклампсией (ПЭ), гепатозом и наличием экологически неблагоприятной обстановки [Бугакова И.О., 2003]. Чем больше выражено влияние внешних неблагоприятных факторов и чем

больше срок беременности с СЗРП, ПЭ, гепатозом, тем содержание ионизированного железа ниже [Цуркан С.В., 2011].

Таким образом, изучение факторов риска и патогенетических механизмов формирования анемии беременных продолжает оставаться актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии. В связи с чем, необходимо разработать комплекс мер по профилактике и лечению анемии беременных в урбанизированном регионе.

1.2. Влияние железодефицитной анемии на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного

Материнская кровь, являясь связующим звеном между матерью и ребенком, оказывает огромное влияние своим клеточным и плазменным составом на развитие плода. ДЖ у беременных неблагоприятно отражается на течении беременности и родов, послеродового периода, состоянии плода и новорожденного [Шехтман, М.М., 2005; Румянцев А.Г., 2006; Айламазян Э.К., 2010; Серов, В.Н., 2010; Никитина Е.Н., 2011; Малкоч А.В., 2013; Casanueva, E., 2003].

ДЖ и крайняя его степень – ЖДА приводят к нарушению белкового обмена, увеличению до 40% частоты преэклампсии (ПЭ), плацентарной недостаточности (ПН), от 20 до 40% невынашивания и преждевременных родов, до 25% синдрома задержки развития плода (СЗРП), до 12% инфекционных осложнений, увеличению частоты и объема патологической кровопотери в родах и послеродовом периоде в 10% случаев, слабости родовой деятельности от 10 до 15%, у 38% родильниц отмечается гипогалактия [Бугакова И.О., 2003; Подзолкова Н.М., 2005; Шехтман М.М., 2005; Апресян С.В., 2009; Линева О.И., 2012; Шалина Р.И., 2014; Xiong X., 2000; Brabin V.J., 2001; Sloan N.L., 2002; Voccio J., 2004; Guindi W.E., 2004; Allen L.H., 2005]. Указанные осложнения развиваются у беременных с ЖДА, ухудшая прогноз как для матери, так и для плода. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде сказывается и на течении неонатального периода [Айламазян Э.К., 2009; Аристова И.В., 2009; Uijterschout L., 2013].

Нарушение белкового обмена во время беременности обусловлено ДЖ и функционально сопряжено с метаболизмом железа (гипоальбуминемия, диспротеинемия), при этом возрастает концентрация альфа-2 и бета-глобулинов, церулоплазмина, снижается уровень гамма-глобулинов, что приводит к развитию отеков [Лысов Н.А., 2011].

Увеличение частоты преждевременных родов и слабости родовой деятельности при ЖДА связано с тем, что ДЖ ведет к развитию окислительного стресса с образованием избыточного количества свободных радикалов кислорода [Бурлев В.А., 2002; Серов В.Н. 2005; Baker W.F., 2000].

ДЖ у беременных приводит к нарушению кислотно-восстановительных процессов, реакций свободно-радикального окисления и антиокислительной системы, что ведет к прогрессированию гемической гипоксии. Активация свободно-радикального окисления и ПОЛ свидетельствуют о дестабилизации биологических мембран клеток, нарушении трансмембранного переноса ионов, изменении возбудимости и функциональной активности различных органов и тканей, в частности мышечных, снижая их сократительную способность [Подзолкова Н.М., 2005; Айломазян Э.К., 2009; Xiong X., 2000]. Кроме того, установлено, что ПОЛ ведет к необратимому повреждению мембранных структур, изменяя реологические свойства крови, нарушая процессы циркуляции, усиливая гемолиз эритроцитов [Черкесова Д.У., 2003; Серов В.Н., 2005; Beucher G., 2011].

Все это способствует нарастанию тяжести анемии, возникновению осложнений со стороны различных органов и систем.

Увеличение частоты ПЭ и ПН при анемии связано с развитием дистрофических процессов не только в миометрии, но и в плаценте. Это приводит к гипоплазии плаценты, снижению уровня выработки гормонов – прогестерона, эстрадиола, плацентарного лактогена, что вызывает нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока [Шехтман М.М., 2005; Липатов И.С., 2015; Тезиков Ю.В., 2015; Fairweather-Tait S.J., 2001; Christian P., 2002; Sloan N.L., 2002; Chotnopparatpattara P., 2003; Voccio J., 2004; Favier M., 2004].

Морфологическими особенностями плацентарного ложа у беременных с

выраженным анемическим синдромом являются резкое сужение спиральных артерий, их пониженная эластичность в утолщенном слое эндо- и миометрия, обуславливающая отсутствие второй волны инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта [Радзинский В.Е., 2000, 2007; Сюдюкова Е.Г., 2008; Тезиков Ю.В., 2014; Липатов И.С., 2015]. Это по современным представлениям является пусковым моментом развития ПЭ и ПН (рис.1.2) [Айломазян Э.К., 2009; Тезиков Ю.В., 2015; Whitecar P.W., 2001; Redman C.W., 2003].



Рисунок 1.2 - Патогенез плацентарной недостаточности при анемии у беременных

Кроме того, у беременных с ЖДА средней и тяжелой степени преобладает гипокинетический тип гемодинамики с повышенным общим периферическим сопротивлением сосудов [Серов В.Н., 2005; Стрижаков А.Н., 2005; Нишанова Ф.П., 2007]. Аналогичные изменения описаны и при преэклампсии и эклампсии [Шифман Е.М., 2005].

Различные исследования показали, что при ДЖ беременные женщины более восприимчивы к инфекционным заболеваниям, так как железо принимает участие в росте нервных клеток, синтезе коллагена, метаболизме порфирина, терминальном окислении и окислительном фосфорилировании в клетках, работе иммунной системы.

При ДЖ нарушаются механизмы общей и тканевой резистентности (изменение синтеза интерлейкина-2, Т-киллеров даже при ЛДЖ), происходит снижение фагоцитарной активности лейкоцитов и комплементарной активности сыворотки крови, изменение функциональных показателей Т-лимфоцитов, пространственно-временной организации функциональной активности фагоцитов [Бурлев В.А. и соавт., 2002; Ткаченко Л.В., 2013; Allen L.H., 2005].

Недостаток железа вызывает гипоксию, которая стимулирует выброс провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF-а) как в плаценте, так и в организме матери с развитием синдрома системного воспалительного ответа [Сюндюкова Е.Г., 2008; Есаян Р.М., 2015; Lakatos V., 2004].

Установлено, что при гипоксии повышается концентрация АФК, нарушается функционирование защитной системы, что приводит к снижению активности ферментативных и содержание неферментативных антиоксидантов (АО) [Серов В.Н., Прилепская В.Н., 2002; Черкесова Д.У., 2003].

Анемия у беременных оказывает неблагоприятное влияние и на внутриутробное состояние плода.

За счет активного транспорта через плаценту плод получает железо от матери. У детей, рожденных от матерей с ЖДА, уровень сывороточного ферритина (СФ), сывороточного железа (СЖ), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) значительно снижены, что указывает на наличие латентного ДЖ, предшествующего развитию ЖДА. Некоторые авторы считают, что у 68% детей в возрасте до 1 года, родившихся от женщин с ЖДА при беременности, развивается анемия.

Так же у них отмечается снижение уровня умственного, моторного и речевого развития с первых лет жизни [Жирова Н.В., 2004; Шехтман М.М., 2005; Деревцов В.В., 2010; Пересада О.А., 2015; Baker W.F., 2000; Rao R. 2002; Brabin L.,

2003; Cogswell M.E., 2003; Levario-Carrino A., 2003; Goepfert A.R., 2004; Lakatos B., 2004; Scholl T.O., 2005].

Таким образом, железодефицитная анемия у беременных с ранних сроков беременности, участвует в формировании ряда процессов, таких как гипоксия, окислительный стресс и выброс провоспалительных цитокинов, которые способствуют развитию фетоплацентарной недостаточности и преэклампсии [Сопоева Ж.А., 2002; Серов В.Н., 2003; Kartikasari A.E., 2004; Sargent I.L., 2003]. А они, в свою очередь, влияют на течение беременности, родов и состояние здоровья ребенка.

1.3. Современные принципы лечения железодефицитной анемии беременных

Во время беременности потребности в железе не покрываются с помощью обычной диеты, даже при возросшем в несколько раз всасывании железа, в связи с лимитированием его всасывания. Однако ряд ученых считает рациональное питание основным средством лечения и профилактики анемии [Шапошник О.Д., 2002; Сокур Т.Н., 2007; Радзинский В.Е., 2011; Кравченко Е.Н., 2012].

Вопрос о назначении препаратов железа (ПЖ) с профилактической целью остается открытым. Часть авторов считает необходимым профилактическое назначение ПЖ всем беременным группы риска с 14 недель гестации в течение 4-6 месяцев [Шехтман М.М., 2005; Трухан Д.И., 2013]. Другие утверждают, что неэффективно использование во время беременности лекарственных препаратов с невысоким содержанием железа (30-50 мг) [Воробьев А.И., 2005].

Принципы лечения ЖДА широко представлены в работах отечественных и зарубежных авторов [Бурлев В.А., 2003; Подзолкова, Н.М., 2005; Шехтман М.М., 2005; Дворецкий Л.И., 2006; Серов В.Н., 2010; Радзинский В.Е., 2011; Коноводова Е.Н., 2012; Кравченко Е.Н., 2012; Аристова И.В., 2013; Казюкова А.М., 2013; Буданов П.В., 2014; Евсеева А.А., 2014]:

1. Сбалансированное питание - использование продуктов, содержащих железо и достаточное количество белка.

2. Использование ПЖ. Неоправданным является назначение вместо железа

витаминно-минеральных комплексов.

3. Предпочтительно назначение ПЖ орального применения. Лечение проводить высокими суточными дозами одного препарата с хорошей переносимостью. Эффективная минимальная доза - 100 мг элементарного железа в сутки, а максимальная — 300 мг. [Бурлев В.А., 2003; Подзолкова Н.М., 2005; Серов В.Н., 2005; Шехтман М.М., 2005; Дворецкий Л.И., 2006; Радзинский В.Е., 2011; Коноводова Е.Н., 2012; Haram K., 2001; Cogswell M.E., 2003; Mungem E., 2003; Gambling L. 2004; Al R.A., 2005; Bayoumeu F., 2005; Kumar A., 2005; Milman N., 2005; Ursell B., 2005].

4. Назначение гемотрансфузий проводится только по жизненным показаниям. Критерием жизненных показаний является не уровень гемоглобина, а общее состояние больной и состояние гемодинамики.

5. Начинать проведение лечения с момента выявления ЖДА, а лучше ЛДЖ и до достижения полной клинико-гематологической ремиссии.

После оценки эффективности лечения по клинико-лабораторным признакам, продолжить поддерживающую терапию. Эксперты ВОЗ рекомендуют после ликвидации гематологической картины анемии не прекращать терапию, а только вдвое уменьшить дозу препарата, принимаемого пациентом.

6. Использовать препараты с оптимальным соотношением «затраты/эффективность», что позволяет минимизировать расходы на лечение.

7. Устранение причины ЖДА.

Современные железосодержащие препараты делятся на две группы:

1. Ионные препараты железа, представляющие собой солевые и полисахаридные соединения двухвалентного железа Fe(II);

2. Неионные соединения, в состав которых входит трехвалентное железо Fe(III).

Большинство современных ПЖ, которые используются для лечения ЖДА, являются соединениями двухвалентного железа [Макацария А.Д., 2005; Подзолкова Н.М. 2005; Кулаков В.И., 2007; Коноводова Е.Н., 2011; Сельчук В.Ю., 2012; Стуклов Н.И., 2013].

Из лекарственной формы всасывается не более 10-12% содержащегося в ней железа. Причиной такого снижения абсорбции железа является взаимодействие солей железа в просвете кишечника с пищей или лекарственными препаратами [Тайпурова А.М., 2005; Овчинникова О.В., 2010; Протопопова Т.А., 2012].

При одновременном применении ряда медикаментов и продуктов питания с препаратами, содержащими двухвалентное железо, всасывание последнего уменьшается. Этого не происходит при применении неионных соединений железа [Серов В.Н., 2002; Белоцерковцева Л.Д., 2012].

У новорожденного уровень гемоглобина в крови не зависит от дозы железа, которое мать принимала во время беременности, однако это влияет на состояние ЖКТ у новорожденных, вызывая явления диспепсии у 90% детей, матери которых принимали сульфат железа. Наиболее часто среди побочных эффектов на фоне перорального применения препаратов двухвалентного железа возникают диспепсические расстройства, запоры, диарея, коричневатое окрашивание эмали зубов, темное окрашивание стула. Такие неопасные последствия резко снижают приверженность к лечению [Тайпурова А.М. 2005; Карпов О.И., 2006; Бурлев В.А., 2010].

Железо является важнейшим микроэлементом для нашего организма [Литвицкий П.Ф., 2002; Лысов Н.А., 2011; Егорова Е.С., 2014; Casanueva E., 2003; Weumann S., 2010]. В тонком кишечнике может всасываться только трехвалентное железо, и только в процессе синтеза гема Fe(III) восстанавливается до Fe(II) [Макацария, А.Д., 2005]. При приеме препаратов двухвалентного железа в процессе восстановления в слизистой оболочке кишечника образуются свободные радикалы [Левандовский И.В., 2001; Громова О.А., 2010], что обуславливает потенциальную токсичность этих лекарственных веществ. Ионы Fe(II) – это прооксиданты, которые увеличивают перекисное воздействие на мембраны клеток, усиливая отрицательный эффект гипоксии и стимулируя развитие или утяжеление преэклампсии [Макацария А.Д., 2005; Шехтман М.М., 2005; Антимонова М.Ю., 2006; Lee V.M., 2003; Kochlar P.K., 2012; Menon K.C., 2014]. Повышение гемоглобина в единице объема на фоне проводимой терапии ПЖ у беременных с ЖДА и

преэклампсией не приводит к восстановлению объемного транспорта кислорода, что влияет на оксигенацию тканей [Мурашко Л.Е., 2002]. При лечении препаратами двухвалентного железа обнаружен эффект подавления выработки эритропоэтина [Аристова И.В., 2010]. Перегрузка лизосом железом и последующее его высвобождение является одной из причин вторичного гемохроматоза, в том числе и у плода [Бутова Е.А., 2002; Карпов О.И., 2006; Серов В.Н., 2005; Шехтман М.М., 2005].

Лечение анемии во время беременности – это неоспоримый факт. Гипоксия и сидеропения, активизируют внутрисосудистое микросвертывание крови, что ведет к развитию или утяжелению ПЭ, нарастанию признаков ПН и гипоксии плода [Сопоева Ж.А., 2002; Шифман Е.М., 2002; Серов В.Н., 2003; Шалина Р.И., 2004; Буданов П. В., 2011; Тезиков Ю.В., 2015; Липатов И.С., 2015; Redman C.W., 2001; Sargent I.L., 2003; Kartikasari A.E., 2004; Matthiesen L., 2005]. Очень важен выбор лекарственного препарата, который не обладает прооксидантными свойствами, поскольку запуск свободно-радикального окисления приводит к аналогичным осложнениям течения беременности. Кроме того, необходимо учитывать и комплаентность препарата железа, назначаемого для лечения ЖДА во время беременности.

Из неионных соединений железо на трансферрин и ферритин переносится непосредственно из лекарственного средства (ЛС) путем активного транспорта с участием специального белка-переносчика. Поэтому, практически отсутствует возможность передозировки препарата и минимальное воздействие на слизистую оболочку желудка, в отличие от ионных соединений [Сюндюкова Е.Г., 2008; Громова О.А., 2010; Franchini M., 2005]. При применении неионных соединений отсутствует процесс восстановления железа, не отмечается свободнорадикального повреждения ферментов и мембран, что приводит к снижению потенциальной опасности повреждающего действия препаратов железа [Макацария А.Д., 2005; Тайпурова А.М., 2005; Лавцова Л.В., 2013]. Для предотвращения контакта железа со слизистой и исключения раздражающего действия, вследствие преципитации входящего в его состав белка, в кислой среде желудка образуется защитная

белковая оболочка [Серова О.Ф., 2006; Яглов В.В., 2006; Gioia, M.G., 2002]. Она подвергается ферментативному разрушению в нейтральной или слабощелочной среде верхних отделов тонкой кишки с выходом из-под нее Fe(III), который активно всасывается в кишечнике. Таким образом, поступление железа в организм происходит равномерно, стабильно и безопасно, без пиков концентраций и процессов патологического депонирования [Тайпурова А.М., 2005; Карпов О.И., 2006; Яглов В.В., 2006].

На уровне ворсинчатого края слизистой кишечника происходит поглощение Fe(III) энтероцитами, связывание с внутриклеточным трансферрином и перенос его в кровеносное русло, а далее транспорт в органы гемопоэза и частично в депо [Серов В.Н., 2005; Серова О.Ф., 2006]. На фармакокинетику Fe(III) не влияют различные патологические состояния в желудке [Johnson-Wimbley, TD., 2011]. При ЖДА происходит повышение всасывания железа, но в органах пищеварения остается достаточно большое количество остаточного Fe(II), чего не наблюдается при приеме Fe(III) в связи с отсутствием возрастания токсичности [Тайпурова, А.М., 2008; Милованова Л.Ю., 2013].

Основные положения, которые характеризуют базовые клинико-фармакологические свойства Fe(III), можно сформулировать следующим образом [Серова О.Ф., 2006; Милованова Л.Ю., 2013]:

1. Отсутствие риска отравления в силу низкого токсикологического потенциала.
2. Возможность применения вне зависимости от приема пищи в связи с отсутствием взаимодействия с ней.
3. Постоянное стабильное всасывание вследствие уникальности механизмов абсорбции при отсутствии альтерации тканей органов пищеварения.
4. Меньшее накопление в тканях печени и селезенки.
5. Нет клинически значимого взаимодействия с лекарственными препаратами, которые применяются для лечения различных заболеваний.
6. Отсутствие тератогенного эффекта даже при условии использования заведомо высоких фармакотерапевтических и среднетерапевтических доз, что до-

казано наблюдением за репродуктивной функцией животных в доклинических исследованиях и подтверждено результатами применения железа протеина сукцинилата с фолатами у беременных женщин.

7. Высокая клиническая эффективность при ЖДА, в том числе и у беременных.

Препараты Fe(III) являются препаратами выбора у беременных с отягощенным течением беременности – преэклампсия, синдром задержки роста плода [Макария А.Д., 2005].

На основании анализа минимизации стоимости лечения возможных осложнений произведён расчет экономической эффективности лекарственных препаратов, содержащих Fe(II) [Лебедев В.А., 2011]. С учетом возможного лечения заболеваний ЖКТ, так как при лечении ионными препаратами частота гастрита по данным разных авторов составляет 25-26%, фармакоэкономические преимущества отсутствуют [Карпов О.И., 2006; Громова О.А., 2010]. Более того, в связи с развитием таких серьёзных осложнений беременности, как ПЭ и ПН использование Fe(II), особенно солей сульфата железа, может значительно повысить затраты на лечение беременных женщин [Манухин И.Б., 2012; Буданов П.В., 2014].

ДЖ и недостаточное депонирование его в антенатальном периоде способствуют развитию ЖДА у новорожденных детей, приводя к изменению метаболизма клеточных структур, нарушению гемоглобинообразования, задержке умственного и моторного развития, появлению хронической гипоксии плода, а также нарушению в иммунном статусе новорожденных детей, проявляющимся снижением уровня иммуноглобулинов основных классов и комплемента, абсолютного и относительного числа В - и Т-лимфоцитов [Дворецкий Л.И., 2006; Мартиросян С.В., 2006; Радзинский В.Е., 2011]. При неадекватной коррекции ЖДА в период беременности рождается ребенок с недостаточными запасами железа, что является одним из факторов риска развития ЖДА, особенно при наличии у ребенка дополнительных факторов (алиментарный и др.). Кормление грудью при некорректированной ЖДА не может компенсировать дефицит железа у ребенка [Аристова И.В., 2009; Мартынова Е., 2012]. В течение некоторого времени дефи-

цит железа у ребенка может не проявляться, а манифестируется анемическим синдромом в подростковом возрасте, в период интенсивного роста или при становлении менструального цикла у девочек [Бурлев В.А., 2010; Тарасова И.С., 2011; Белоцерковцева Л.Д., 2012].

Таким образом, лечение анемии беременных основывается на устранении причин, вызвавшей развитие дефицита железа, и параллельное назначение препаратов железа (ПЖ), обеспечивающих оптимальное его всасывание и не обладающего прооксидантными свойствами. Выбор ПЖ должен определяться биодоступностью, содержащегося в нем железа, переносимостью и экономической эффективностью. Обязательным условием терапии ЖДА является продолжительный прием железосодержащих препаратов – не только до восстановления уровня концентрации гемоглобина и количества эритроцитов, но и до восполнения депо железа.

1.4. Медико-социальные и организационные аспекты прогнозирования, профилактики железодефицитной анемии беременных и ассоциированных с ней осложнений гестации

По мнению ВОЗ, если распространенность ЖДА превышает 40%, эта проблема перестает быть медицинской и требует принятия решений на государственном уровне [Быков В.О., 2010; Чернов В.М., 2013]. В связи с чем ЖДА является социально значимым заболеванием. В различных странах мира медикаментозная профилактика дефицита железа при беременности зависит от состава популяции. Так в развивающихся странах распространена рутинная профилактика, которая проводится всем беременным. Селективной профилактике предпочтение отдается в индустриально развитых странах, когда при установлении ДЖ по уровню СФ беременным женщинам назначаются ПЖ в режиме малых доз [Чернов В.М., 2013; Milman N. et al., 2005].

Рутинная профилактика ДЖ у беременных существует с 1968 г. [WHO, 1992]. Эффективность её противоречива, однако в развивающихся странах, где традиционная диета не обеспечивает достаточным количеством железа, а малярия

и другие инфекции увеличивают его потерю, применение её необходимо [Mungen E., 2003]. В индустриально развитых странах женщины вступают в беременность с нормальными запасами железа. Хотя некоторые авторы склоняются к проведению и в развитых странах рутинной профилактики у всех беременных во II и III триместрах гестации [Тютюнник В.Л., 2013; Чернов В.М., 2013]. До настоящего времени в разных регионах нет единого подхода к рутинной профилактике и суточной дозе элементарного железа. Некоторые авторы утверждают, что эффективным методом профилактики ЖДС является назначение с 20-ой недели беременности и до родов малых доз - 20 мг железа в сутки, которые не имеет побочных действий [Коноводова Е.Н., 2010; Gordon N., 2003; Lozoff B., 2007]. К такому методу профилактики можно отнести прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК). На фоне приема ВМК сохраняются запасы железа при беременности [Жаров Е.В., 2007; Ahn E, 2006]. По мнению других авторов, предпочтительнее назначать 27 мг элементарного железа, содержащего гем, так как эквивалентная доза неорганического железа менее эффективна [Коноводова Е.Н., 2010]. В 1989 г. ВОЗ рекомендовал в местности, где распространённость ЖДА < 20 % принимать 60 мг железа в сутки всем беременным, а тех районах, где она > 20 % – 120 мг. [Серов В.Н., 2005; Занько С.Н., 2006]. Но из-за возникновения в ряде случаев побочных эффектов эти рекомендации были пересмотрены. В настоящее время ВОЗ предлагает во II и III триместрах беременности во всех регионах назначать 60 мг /сут. железа и 400 мкг/сут. фолиевой кислоты [WHO, 2001]. Согласно аналитическим исследованиям Кокрановской базы нет данных научных доказательств пользы рутинной профилактики в развитых странах, в отличие от стран развивающихся, где она повлияла на снижение распространённости ДЖ и ЖДА среди беременных и родильниц [Чернов В.Н., 2013; Barroso F., 2011; Arija, V., 2014]. По данным некоторых авторов, рутинная профилактика может приносить вред в случаях, когда назначение препаратов железа (ПЖ) противопоказано [Тютюнник В.Л., 2013; Cogswell, M.E., 2003; Khalafallah A.A., 2012; Gaillard R., 2014.]. Это пациентки с наследственным гемохроматозом; гемоглобинопатиями; метаболическими нарушениями и другими состояниями, при которых возможен пере-

груз организма железом. У таких пациенток свободное железо может вызывать оксидативный стресс с образованием свободных радикалов, которые повреждают клетки. Перегрузка организма железом также ассоциируется с сердечно-сосудистыми и неврологическими нарушениями, раком и ростом железо-зависимых патогенных микроорганизмов [Коноводова Е.Н., 2010]. Следует отметить, что железо снижает всасывание цинка, а также нарушает биодоступность других микроэлементов [Громова О.А., 2010]. У женщин с нормальным уровнем Нв и СФ, приём ПЖ может приводить к увеличению вязкости крови, поэтому рутинное применение ПЖ должно быть осторожным, а во время беременности даже рутинное применение ПЖ должно сопровождаться определением запасов железа [Якунина Н.А., 2013; Breymann C, 2002; Milman N. 2005; Scholl T.O., 2005; Naz U., 2014].

Селективная профилактика основывается на раннем определении СФ - до 12 недель гестации и назначение ПЖ с подтвержденными низкими запасами железа. При уровне СФ > 60 мкг/л, назначение ПЖ не показано, при СФ 20—60 мкг/л - прием ПЖ необходимо начинать с 20 недель беременности, при СФ < 20 мкг/л — ПЖ необходимы с 12-14 недель, а при СФ < 15 мкг/л показано незамедлительное начало лечения [Тютюнник В.Л., 2013; Чернов В.М., 2013; Haram K., 2001]. В отличие от рутинного селективное назначение ПЖ позволяет избежать дополнительного накопления железа в тканях беременных с гомо- или гетерозиготным гемохроматозом, частота которых в общей популяции составляет 0,5 и 12-13 % соответственно [Полунина Т.Е., 2008; Vascon D.R., 2002]. До настоящего времени нет единого мнения о дозировке железа для селективной профилактики и об уровне СФ, при котором её следует назначать. В работах зарубежных исследователей разброс рекомендаций лежит в пределах 60 – 120 мг элементарного железа в день. Доза менее 60 мг оказалась мало эффективной, а превышающая 120 мг увеличивает частоту побочных эффектов. Согласно имеющимся публикациям остается неясным, при каком уровне СФ следует назначать селективную профилактику: при СФ 20-60 мкг/л, или при СФ < 70 мкг/л [Чернов В.М., 2015; Haram K., 2001; Milman N., 2005]. Целью профилактики ЖДА является уменьшение рас-

пространённости ЖДС во время беременности и снижение тех неблагоприятных последствий для женщины и плода, которые они могут вызвать. Учитывая определенную стадийность развития ДЖ в организме, профилактика – как рутинная, так и селективная – корригирует ЖДС. При этом происходит снижение частоты развития ЖДА у беременных, которая, как известно, увеличивает частоту акушерских и неонатальных осложнений. Тем не менее сведения о влиянии профилактики ДЖ у беременных на исходы для плода и новорожденного весьма противоречивы. Это касается и влияния на массу тела новорожденного, и оценку по шкале Апгар состояния при рождении, и пролонгации беременности [Коноводова Е.Н., 2010; Scholl T.O., 2005; Portillo K., 2007; Christoph P., 2012; Amel Ivan E. 2013].

Не вызывает сомнений, что прием ПЖ при беременности улучшает показатели обмена железа у матери при беременности и особенно после родов, но существующие в мире противоречия по вопросу селективной профилактики, связаны во многом с отсутствием целенаправленных научных исследований в этой области.

В 1999-2005 гг. в НЦАГиП г.Москва были проведены научные исследования по проблеме ЖДС у беременных, позволившие дать клинико-лабораторную характеристику ДЖ, разработать диагностические критерии латентного дефицита железа у беременных, провести оценку эффективности селективной профилактики. Для селективной профилактики у беременных с ЛДЖ применялся препарат Fe (III) по 100 мг/день, в течение 1,5 месяцев (основная группа). На фоне селективной профилактики через 1,5 месяца было отмечено повышение уровней Hb, Ht и RBC, по сравнению с исходными ($p < 0,05$) и сохранение запасов железа. У беременных группы сравнения (не получавших селективную профилактику) через 0,5-2,5 месяца развился МДЖ, снизились гематологические показатели и уровень СФ по отношению к исходным значениям ($p < 0,05$). В результате сравнительного анализа акушерских осложнений у беременных с ДЖ выявлено отсутствие хронической плацентарной недостаточности и гипотрофии плода у беременных основной группы, в то время как в группе сравнения частота их составила 23% и 9% соответственно ($p < 0,05$). Хроническая гипоксия плода выявлена у 12% пациенток в

основной группе и у 32% в группе сравнения ($p < 0,05$). При анализе массы и длины тела, а также частоты осложнений раннего неонатального периода у новорожденных этих двух групп матерей с ДЖ достоверных различий не выявлено. В то же время оценка состояния новорожденных при рождении по шкале Апгар на 1-ой минуте была достоверно выше у новорожденных от матерей основной группы, в отличие от таковой в группе сравнения ($7,8 \pm 0,2$ и $7,3 \pm 0,2$ балла соответственно; $p < 0,05$). Отсутствие своевременного лечения ДЖ приводит к развитию ЖДА у 65% беременных, в то время как проведение селективной профилактики в 94% предупреждает возникновение ЖДА и тем самым снижает частоту развития осложнений беременности [Коноводова Е.Н., 2008; Тютюнник В.Л., 2013]. Для оптимизации альтернативной диагностики и своевременного проведения мероприятий первичной профилактики и раннего выявления патологии использовали методику отбора в группу риска по этиологическим факторам. Затем проводилась разработка алгоритма прогнозирования риска развития патологического процесса, основанного на «неоднородной последовательной процедуре распознавания образов А.Вальда» (НППР), адаптированной для медицинских целей А.А. Генкиным и Е.В. Гублером (1964) [Вальд А., 1960; Волошин Г.Я., 2000]. НППР базируется на основных теоремах теории вероятности и позволяет определить индивидуальный риск возникновения болезни, зависящей от всего комплекса факторов риска с учетом значимости каждого. НППР предусматривала оценку информативности каждого из признаков с помощью информационной меры С.Кульбака (J). В диагностической таблице признаки расположены в порядке убывающей информативности [Вальд А., 1960; Волошин Г.Я., 2000].

С 60–70х годов XX века эта методика широко применяется в ряде областей клинической медицины. Способ применения диагностических таблиц при альтернативном распознавании заболеваний предусматривает определение диагностических порогов (суммы диагностических коэффициентов), позволяющих принять правильное диагностическое решение, и допустимого уровня ошибки просмотра (α) и гипердиагностики (β) заболевания.

Известен способ прогнозирования, основанный на выделении ДНК из лим-

фоцитов периферической венозной крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), амплификации фрагмента генов и прогноза риска развития железодефицитной анемии у обследуемого. Для этого используется или цитохром P-4501 A1, который выявляет генотип изолейцин/валин, или глутатион S-трансферазы M1, N-ацетилтрансферазы 2, ангиотензинпревращающего фермента и активатора плазминогена, выявляя сочетание генотипов 0/0, S/R,I/D,I/D; +/+,R/R,I/I,I/D; +/+,S/S,I/D,I/D; +/+,S/R,I/I,I/D; +/+,S/R,D/D, I/I [Морозова А.А. и др., 2002]. К недостаткам данного способа относится то, что он является инвазивным и его невозможно использовать при большом потоке пациентов вследствие его достаточной трудоемкости и высокой стоимости.

Известен способ прогнозирования, основанный на определении количества эритроцитов в периферической крови, содержащих не более 5 гранул формазана в одном эритроците, по результатам цитохимического определения активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. При увеличении их количества до 25-40% прогнозируют развитие анемии [Баркова Э.Н., 2014]. Недостатками данного способа является то, что он имеет высокую себестоимость, требует инвазивного вмешательства и дополнительное привлечение трудовых ресурсов.

Известен также способ прогнозирования и ранней донозологической диагностики нарушений обмена железа у беременных с целью проведения своевременной фармакокоррекции, основанный на патогенетической роли нарушений эритропоэза. В данном способе проводится определение показателей эритропоэза, обмена железа и активности ферментов-антиоксидантов эритроцитов. Увеличение популяции эритроцитов с низкой активностью Г-6-ФДГ до 25% и более может служить прогностическим критерием развития анемии в течение беременности. Недостатками данного способа является то, что он требует инвазивного вмешательства, дополнительное привлечение трудовых ресурсов, не может быть использован на большом потоке пациентов и имеет высокую себестоимость [Петриченко Н.В., 2015].

Изучались факторы, отражающие специфические функции женского организма и оказывающие непосредственное влияние на возникновение ЖДА: обиль-

ные и длительные менструации, гинекологические и экстрагенитальные заболевания до беременности, анемия при прошлых беременностях, короткие интергенетические интервалы, беременность в подростковом периоде [Денисенко Л.Н., 2009]. Также изучалась роль питания и влияние экологии на развитие ЖДА во время беременности [Пашаев А.Д., 2007]. Но до сих пор не проводилась оценка степени индивидуального риска возможного развития ЖДА во время беременности с целью проведения оптимальных профилактических мероприятий для снижения риска ЖДА у конкретной беременной женщины.

Социально-экономические перемены, произошедшие в 90-е годы, привели к ослаблению профилактической направленности и ухудшению состоянию здоровья населения [Боечко Е., 2011]. Профилактическая направленность приоритетного НП «Здоровье», который является важнейшим шагом в повышении доступности и качества оказания медицинской помощи населению, так же, по нашему мнению, вносит свой вклад в снижение частоты ЖДА у беременных. Это связано с тем, что основной целью приоритетного НП «Здоровье» является развитие профилактического направления медицинской помощи [Путин В.В., 2012]. Однако в литературе отсутствуют данные о конкретном влиянии НП «Здоровье», программы «Родовый сертификат» на частоту анемии у беременных и связанных с ней осложнений гестации.

Таким образом, методы профилактики ДЖ у беременных, которые существуют в настоящее время, далеки от совершенства, данные о необходимости проведения профилактики противоречивы, её эффективность - влияние на снижение частоты акушерских и неонатальных осложнений и побочные эффекты требуют дальнейшего изучения. При анализе доступных нам отечественных и зарубежных литературных источников обнаруживается наличие целого ряда дискуссионных и нерешенных вопросов, связанных с методами профилактики и терапии, развития анемии беременных с учетом факторов риска, что и послужило основой для проведения настоящего исследования.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика, дизайн, объем и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в период 2000-2014г.г. на базе ГБУЗ СО «Тольяттинская городская поликлиника №2», ГБУЗ СО «Тольяттинская поликлиника №1», ГБУЗ СО «Тольяттинская городская клиническая поликлиника №3», поликлиники ФГБУЗ СМКЦ ФМБА России, ГБУЗ СО «Тольяттинская клиническая больница № 5», ГБУЗ СО «Тольяттинская клиническая городская больница №2 им. В.В.Банькина».

В соответствии с целью исследования проведен сплошной ретроспективный анализ течения беременности и исход родов у женщин с установленным диагнозом: «Анемия беременных» за период 2004-2010 гг. у 170 женщин и у 51- без анемии. Дизайн исследования строился в соответствии с задачами исследования и включал 6 этапов (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 - Дизайн исследования

В процессе исследования было сформировано четыре группы наблюдения:

1 группа – 59 беременных с установленным диагнозом: «Анемия беременных» до реализации НП «Здоровье» и программы «Родовый сертификат»;

2 группа – 50 ВИЧ-инфицированных беременных, с установленным диагнозом: «Анемия беременных» в период работы НП «Здоровье» и внедрения программы «Родовый сертификат»;

3 группа – 61 беременная женщина с установленным диагнозом: «Анемия беременных» в период работы НП «Здоровье» и внедрения программы «Родовый сертификат»;

4 группа - 51 беременная женщина без анемии (контрольная группа).

Источниками для сбора информации явились первичная медицинская документация:

- 221 «Индивидуальная карта беременной и родильницы» (Форма 111/у утвержденная МЗ СССР от 04.10.1980 г. № 1030),

- 221 «История родов» (Форма 096/у утвержденная МЗ СССР от 04.10.1980 г. № 1030),

- 221 «Истории развития новорожденного» (Форма 097/у утвержденная МЗ СССР от 04.10.1980 г. № 1030).

Для расчета отдельных факторов риска развития анемии беременных мы использовали данные характеристик всех женщин с анемиями (n=170) – это основная группа в сравнении с контрольной группой (n=51).

Средний возраст в обеих группах был примерно одинаков – $26,1 \pm 0,42\%$ в основной и $26,0 \pm 0,61\%$ – в контрольной группе (табл.1 Приложения). Статистически значимых различий по возрасту между группами сравнения не выявлено ($p=0,826$).

Распределение беременных по возрасту так же не выявило статистически значимое различие в группах сравнения – в контрольной группе не было беременных младше 18 лет, преобладали женщины в возрасте 26-30 лет ($33,3 \pm 6,66\%$), а в основной – $24,7 \pm 3,32\%$ ($\chi^2=1,49$; $p=0,222$) (табл. 2 Приложения).

Распределение беременных женщин в исследуемой группе по семейному

положению представлено в таблице 3 Приложения. Из нее видно, что в контрольной группе статистически значимо выше число женщин, состоящих в официальном браке – $72,5 \pm 6,31\%$ в сравнении с основной группой исследования – $51,2 \pm 3,85\%$ ($\chi^2 = 7,28$; $p = 0,007$).

В основной группе преобладали женщины, не состоящие в официальном браке (так называемый «гражданский брак») – $37,6 \pm 3,73\%$. В контрольной группе данный показатель составил $23,5 \pm 6,0\%$ ($\chi^2 = 3,47$; $p = 0,063$). Незамужние (одинокие) беременные женщины так же преобладали в основной группе – $11,2 \pm 2,43\%$ в сравнении с контрольной – $3,9 \pm 2,74\%$ ($\chi^2 = 2,4$; $p = 0,121$).

В основной исследуемой группе несколько выше частота начала половой жизни до 18 лет – $53,5 \pm 3,84\%$ в сравнении с контрольной – $49,0 \pm 7,07\%$ ($\chi^2 = 0,32$; $p = 0,572$) (табл. 4 Приложения).

Таким образом, ранняя половая жизнь может являться неблагоприятным фактором развития анемии во время беременности.

При сравнении исследуемых групп по трудовой специальности видно, что женщин рабочей специальности в основной группе статистически значимо больше – $48,8 \pm 3,85\%$, тогда как в контрольной группе рабочие составили $21,6 \pm 5,82\%$ ($\chi^2 = 11,92$; $p = 0,001$). В контрольной группе статистически значимо преобладают служащие – $62,7 \pm 6,84\%$, в основной группе их $24,1 \pm 3,29\%$ ($\chi^2 = 26,46$; $p = 0,0001$) (табл. 5 Приложения).

В основной группе достоверно выше, более чем в 4 раза, преобладают женщины, работающие во вредных условиях труда. В основной группе они составили $17,1 \pm 2,90\%$, в контрольной $3,9 \pm 2,74\%$ ($\chi^2 = 5,61$; $p = 0,018$) (табл. 6 Приложения).

Таким образом, можно сделать вывод о том, что работа во вредных условиях труда является неблагоприятным фактором риска развития анемии во время беременности.

Вредные привычки статистически значимо выше были в основной исследуемой группе и составили $34,1 \pm 3,65\%$, в контрольной группе – $9,8 \pm 4,20\%$ ($\chi^2 = 11,38$; $p = 0,001$) (табл. 7 Приложения). Вредные привычки оказывают нега-

тивное влияние на риск развития анемии у беременных женщин. Поэтому пропаганда здорового образа жизни, отказа от вредных привычек поможет снизить частоту развития анемии у беременных.

На первом этапе было проведено текущее (непрерывное) статистическое наблюдение, позволившее изучить медико-демографические процессы в г.Тольятти с 2000 по 2014гг. Анализ медико-демографических показателей проводился по данным демографических ежегодников города Тольятти и Самарской области, предоставленных Городским отделом государственной статистики по специальному запросу Департамента здравоохранения мэрии г.о. Тольятти.

На втором этапе была проведена оценка факторов, влияющих на развитие и течение анемии беременных на региональном уровне. Общее число обследованных беременных – 221.

На третьем этапе оценивалась особенность течения беременности и исход родов у женщин с установленным диагнозом: «Анемия беременных» до реализации НП «Здоровье» и программы «Родовый сертификат».

На четвертом этапе проведена оценка влияния ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов у женщин с установленным диагнозом: «Анемия беременных» в г.о. Тольятти в период 2006-2014г.г.

На пятом этапе разработана комплексная региональная программа профилактики анемии беременных с учетом всех особенностей высокоурбанизированного региона и реализации НП «Здоровье» (2006-2010 гг.).

На шестом этапе проведена оценка эффективности программы профилактики с использованием методов доказательной медицины (2012-2014 гг.)

Исследование включало в себя, помимо общего акушерского обследования, изучение социально-биологических факторов, данных акушерско-гинекологического анамнеза, выявление экстрагенитальной патологии, осложнений данной беременности, оценку внутриутробного состояния плода (УЗИ плода), исход беременности. При сборе анамнеза особое внимание уделялось возрасту матери, семейному положению, образованию, экономическим условиям жизни, профессии, эмоциональным нагрузкам, наличию профессиональных вред-

ностей и вредных привычек, характеру питания. В акушерско-гинекологическом анамнезе отмечали возраст наступления менархе, характер менструальной функции, наличие гинекологических заболеваний с указанием нозологии, паритет, количество аборт, интервал между беременностями, длительность лактационного периода после родов, осложнения и исход последней беременности.

У каждой беременной изучена экстагенитальная патология: заболевания сердечно-сосудистой системы, крови, почек и мочевыводящих путей, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, печени, эндокринопатии.

Проведена косвенная оценка показателей иммунного статуса у беременных сравниваемых групп: частота простудных заболеваний, ОРВИ, наличие герпетической инфекции, очагов хронической инфекции, детские инфекции, аллергическая настроенность организма.

Подробно анализировались осложнения настоящей беременности. Оценивались такие показатели, как срок начала железодефицитной анемии, степень тяжести анемии, наличие клинических проявлений (анемический и сидеропенический синдромы), характер лечебных мероприятий.

Оценка состояния фетоплацентарной системы проводилась на основании данных ультразвукового исследования плода и плаценты, анализа сердечной деятельности плода и гистологического исследования плацент.

В родах учитывали срок беременности, при котором они произошли, несвоевременное излитие вод, слабость родовой деятельности, родовой травматизм, наличие оперативных вмешательств, состояние плода (пол, вес, оценка по шкале Апгар), анализировалось течение раннего неонатального периода.

Клинико-лабораторное обследование беременных, рожениц и родильниц проводилось в полном объеме согласно Приложения №1 «Инструкция по организации работы женской консультации» и Приложения №2 «Схема динамического наблюдения беременных и родильниц» Приказа МЗ РФ № 50 от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических учреждениях», Приказа МЗ РФ № 808н от 02.10.2009 г. «Об утверждении порядка оказания акушерско-гинекологической помощи», Приказа

МЗ РФ № 572н от 01.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Всем женщинам выполнялись общеклинические исследования: развернутый общий анализ крови, который проводился на гематологическом анализаторе фирмы «Sysmex» (Япония), группа крови и резус-фактор, биохимическое исследование крови (белковый состав сыворотки крови – общий белок, альбуминовая и глобулиновая фракции, альбумино-глобулиновый коэффициент; фибриноген, протромбиновый индекс, мочевины, креатинин, сахар крови, сывороточное железо, ОЖСС); определение показателей функционирования печени: билирубина, активности аминотрансфераз.

Концентрация общего белка в сыворотке крови определялась унифицированным биуретовым методом. Принцип метода: белки реагируют в щелочной среде с сульфатом меди, образуя при этом комплексные соединения, окрашенные в фиолетовый цвет (биуретовая реакция). Оптическая плотность раствора определялась при длине волны 540 нм на фотоэлектроколориметре КФК-3.

Содержание общего белка в сыворотке крови рассчитывалось по калибровочному графику. По методике Иендрашика определялся общий билирубин и его фракции.

При использовании стандартного набора реактивов фирмы «La Chema» колориметрическим динитрофенил-гидразиновым методом оценивали активность аспаратаминотрансферазы и аланинамино-трансферазы.

Суховоздушным методом – взвешивание осадка фибрина, образующегося в сыворотке крови при добавлении к ней хлорида кальция определялась концентрация фибриногена (по Рутбергу). Методика проводилась с применением торсионных весов ВТ 500 и термостата ТПС 80 М с применением реактива – 5% раствора хлорида кальция.

Исследовался общий анализ мочи; анализ мочи по Нечипоренко, Земницкому; проводилось микробиологическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы и чув-

ствительность к антибиотикам и микроскопическое исследование отделяемого женских половых органов на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы.

Всем беременным проводилось ультразвуковое исследование (фетометрия, плацентография, состояние почек беременной) на аппарате Toshiba и Aloka 3500 с использованием трансабдоминальных и вагинальных датчиков частотой 3,5 и 5,0 МГц в режиме пульсовой доплеровской волны; кардиотокография с нестрессовым тестом, тетраполярная реография сосудистых регионов головного мозга, грудной клетки; конъюнктивальная биомикроскопия; консультация окулиста и терапевта.

При каждой явке беременной в женскую консультацию осуществлялся контроль веса, суточного диуреза, динамическое исследование артериального давления.

Диагноз «Анемия» устанавливался на основании анализа показателей гемограммы, статуса железа.

Помимо определения общепринятых показателей гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, цветного показателя, лейкоцитов с лейкоцитарной формулой, лимфоцитов, моноцитов, скорости оседания эритроцитов, времени свертывания крови и гематокрита, анализировались показатели среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН), средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС); проводилась характеристика функции эритрона (наличие анизо- и пойкилоцитоза).

Транспортный фонд железа оценивали на основании значений следующих показателей: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС), латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС) и коэффициент насыщения трансферрина (КНТ). Показатель ОЖСС крови исследовали с помощью наборов реактивов фирмы «La Chema» (Чехия).

Часть исследования (ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, MCV, МСНС) были проведены в 2012 г. после завершения программы «Модернизация здравоохранения», которая позволила оснастить все лечебные учреждения г. Тольятти автоматическими гематологическими анализаторами.

Латентная железосвязывающая способность сыворотки (ЛЖСС) – производный показатель, отражающий математическую разницу между значениями общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) и сывороточного железа (СЖ):

$$\text{ЛЖСС} = \text{ОЖСС} - \text{СЖ}, \quad (1)$$

где ЛЖСС – косвенно отражает количество свободного трансферина.

Коэффициент насыщения трансферрина (КНТ) - производный показатель, отражающий удельный вес сывороточного железа (СЖ) от общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС):

$$\text{КНТ} = (\text{СЖ} : \text{ОЖСС}) \times 100\%, \quad (2)$$

К диагностическим критериям ЖДА у беременных мы относили следующие показатели: содержание Нв 110 г/л и ниже, Эр – $3,5 \times 12^{10}/\text{л}$ и ниже, цветовой показатель – менее 0,85; снижение гематокрита до 34% и ниже, и уровень СЖ ниже 10,8-12,5 мкмоль/л [Ковригина Е.С., 2005; Шехтман М.М., 2005; Виноградова М.А., 2014; Reveiz L., 2011].

Также к диагностическим признакам ЖДА относятся изменения показателей транспортного фонда железа: повышение показателей общей железосвязывающей (ОЖСС) и латентной железосвязывающей способности (ЛЖСС) сыворотки более 72 мкмоль/л и 52 мкмоль/л соответственно, а также снижение менее 17% коэффициента насыщения трансферрина (КНТ) [Бурлев В.А., 2012].

Степень тяжести ЖДА мы оценивали с помощью общепринятой классификации [Шехтман М.М., 2005]:

– легкая или 1 степень анемии, характеризующаяся снижением Нв от 110 г/л до 90 г/л;

– средняя или 2 степень - от 89 до 70 г/л;

– тяжелая или 3 степень - ниже 70 г/л.

В нашем исследовании ЖДА легкой степени имели 158 беременных женщин, ЖДА средней степени – 10 беременных и 2 – ЖДА тяжелой степени.

Объем выполненных исследований у беременных демонстрирует таблица 2.1.

Таблица 2.1 - Объем выполненных исследований

№ п\п	Методы исследования	Объем
1.	Статистический, медико-демографический, аналитический	База данных компьютерной системы «Мониторинг репродуктивного здоровья населения Самарской области (n= 132196). Популяция женщин репродуктивного возраста г. Тольятти (212,6 тыс. чел.) в течение 2000-2014г.г.
2.	Клинико-статистический	221 история родов, индивидуальная карта беременной и история развития новорожденного
3.	Общий анализ крови	n=1345
4.	Общий анализ мочи	n=2652
5.	Биохимический анализ с определением СЖ, ОЖСС, ЛЖСС, КНТ, МСН, МСНС	n= 60
6.	Биохимические общепринятые исследования	n=1326
7.	УЗИ	n=663
8.	УЗДГ	n=221
9.	КТГ в динамике	n=352
10.	Гистологическое исследование	n= 30
11.	Методика расчета вероятности развития ЖДА по формуле Бейса, определение ДК и информативности признаков по Кульбаку	n=221

2.2. Статистическая обработка полученных результатов

Большая вариабельность данных и вероятностный характер многих биологических явлений обуславливают применение математических, а в первую очередь статистических, методов для получения объективных выводов и выявления общебиологических закономерностей течения изучаемых процессов.

Этапы заключались в выборе метода статистической обработки результатов исследований: оценке распределения, статистической обработке и анализе полученных результатов.

Математическая обработка данных проведена на персональном компьютере Intel ® Core (TM) i3 CPU в среде Windows XP с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, статистического пакета Statistica 6.0 фирмы STATSOFT.

Для статистической обработки полученных данных нами проводились общепринятые методы описательной и вариационной статистики, которая включала в себя определение средних арифметических значений « \bar{M} » и их стандартной ошибки « \bar{m} », средних квадратичных отклонений « δ ». При сравнении групп в качестве нулевой гипотезы принимали отсутствие достоверной разницы между исследуемыми группами. В качестве критерия статистически значимых различий использовали параметрический критерий Стьюдента и непараметрический критерий χ^2 . Статистическое различие считали значимым при вероятности $p < 0,05$ и безошибочного прогноза равного 95%.

Оценка параметрических показателей с помощью таблиц значений критерия t (Стьюдента). Достоверность различий между параметрическими показателями определяли с помощью расчета критерия Стьюдента (табл. 2.2).

В случае, когда рассчитанные значения критерия Стьюдента ($t_{\text{наб.}}$) превышали его табличные критические значения ($t_{\text{таб.}}$), отличие средних арифметических признавалось значимым при степени достоверной вероятности 95% [Мерков А.М., 1974; Михок Г., 1982; Котельников Г.П., Шпигель А.С. 2012].

Таблица 2.2 - Критическое значение критерия Стьюдента (t) для двустороннего признака при вероятности $p=0,05$

Исследуемая группа	Контрольная группа	Степень свободы	Критическое значение ($t_{\text{кр}}$)
1 группа (59)	51	108	2,00
2 группа (50)	51	99	2,00
3 группа (61)	51	100	2,00
Все женщины с анемиями (170)	51	219	1,96

При расчете факторов риска принималось решение о наличии или отсутствии его, что потребовало использование одностороннего признака для подтвер-

ждения достоверности различий в группах (табл. 2.3).

Таблица 2.3 - Критическое значение критерия Стьюдента (t) для одностороннего признака при вероятности $p=0,05$

Исследуемая группа	Контрольная группа	Степень свободы	Критическое значение ($t_{кр}$)
1 группа (59)	51	108	1,66
2 группа (50)	51	99	1,66
3 группа (61)	51	100	1,66
Все женщины с анемиями (170)	51	219	1,65

Различия считались достоверными, если t-вычисленный был выше t-критического, определенного для двустороннего признака при количестве степеней свободы $f=(n_1-1)+(n_2-1)$ и заданной вероятности (при $p<0,05$ – 1,99; $p<0,01$ – 2,63; $p<0,001$ – 3,41).

Оценка непараметрических показателей с помощью коэффициента соответствия « χ^2 -критерия». Для сравнения непараметрических показателей оценка достоверности различий производилась нами при помощи коэффициента соответствия « χ^2 -критерия». С его помощью оцениваются различия в нескольких сравниваемых группах и при нескольких результатах с определенной степенью статистической значимости различий и определения связи между двумя факторами. χ^2 используется для анализа данных, характеризующих распределение, а не средние величины. Исходный материал для вычислений дается в абсолютных числах по наблюдениям в группах. Показатель статистической значимости различий (χ^2) определялся по формуле для четырехпольной матрицы (табл.2.4) [Гланц С., 1998].

Таблица 2.4 -Модель четырехпольной матрицы

Наличие фактора	Количество	
	Больных	Здоровых
Был	A	B
Не было	C	D

Различия считались достоверными в том случае, когда рассчитанная величина χ^2 была выше критического значения. Оценка статистически значимых различий в группах с помощью теста χ^2 при 1 степени свободы принималась при

превышении рассчитанного показателя над критическим значением: $\chi^2=3,8415$ - вероятность 0,05*, $\chi^2=6,6349$ - вероятность 0,01**, при $\chi^2=10,8276$ - вероятность 0,001***.

Значение вероятности распределения вычислялось автоматически в программе Microsoft Excel с помощью расчета функции ХИ2РАСП.

Распознавание патологического процесса. С целью бальной оценки риска информативных факторов, использовалась неоднородная последовательная процедура распознавания (НППР) Вальда, которая позволила определить индивидуальный риск возникновения болезни, зависящей от всего комплекса факторов риска с учетом значимости каждого [Гублер Е.В., 1990; Линева О.И., 1990; Целкович Л.С., 2000].

Значимость признака определялась по уровню информативности. Значение информативности (J) рассчитывалось по Кульбаку. Достаточно информативными считались признаки с суммарной информативностью более 0,3 для отдельного диапазона. Рассчитывался логарифмический диагностический коэффициент (ДК), показывающий во сколько раз вероятность анемии выше в основной группе в сравнении с контрольной. Нами были рассчитаны допустимые уровни ошибок первого и второго рода (табл. 2.5).

Таблица 2.5 - Допустимый уровень ошибок

Группа наблюдения	Количество допустимых ошибок		Всего наблюдений
	Опасных (1%)	Неопасных (10%)	
С Анемией	2	17	170
Без анемии	1	5	51

Допустимый уровень ошибок первого рода α в нашем исследовании равен или меньше 1% наблюдений в группе, допустимый уровень ошибок второго рода β составил 10%. [Гринхальх Т., 2006].

Прогностические тесты оценивались путем составления четырехпольной таблицы и подсчета различных характеристик тестов.

Апробация прогностической таблицы проводилась на ретроспективном материале у всех женщин.

2.3. Методика расчета прогнозирования риска развития заболевания

Ведущим направлением информационных технологий, применяемых в медицине, является технология интеллектуальных систем [Жмудяк М.Л., 2006]. Для решения задач медицинского анализа и диагностики нами использовались алгоритмы поиска ассоциативных правил. Диагностика базировалась на моделировании заболеваний, включая их динамику, и математическую оценку близости смоделированных «траекторий» развития болезни у конкретного больного и наблюдаемых у него диагностических признаков.

С целью своевременного проведения мероприятий первичной профилактики и раннего выявления заболевания мы провели стандартную методику отбора в группу риска по клиничко-анамнестическим факторам [Волошин, Г.Я., 2000] с дальнейшей разработкой алгоритма прогнозирования риска развития патологического процесса, основанного на «неоднородной последовательной процедуре распознавания образов А.Вальда» (НППР).

Разработка прогностической таблицы проводилась в несколько этапов:

- 1) отбор диагностических признаков;
- 2) расчет вероятности риска развития патологического процесса на основе формулы Байеса;
- 3) расчет диагностического коэффициента;
- 4) расчет информативности признаков по С.Кульбаку;
- 5) неоднородная последовательная процедура распознавания А.Вальда:
 - проверки статистической гипотезы;
 - расчет порога принятия решения;
 - интерпретация результатов;
- б) оценка эффективности прогнозирования риска развития патологии, основанная на принципах доказательной медицины.

Отбор диагностических признаков. При байесовском подходе вычисление условной вероятности заболевания (диагноза) основано на информации об условной вероятности заболеваний в данной группе пациентов с дифференцируемым заболеванием.

Диагностические признаки (ДП) включали в себя симптомы заболевания, клинические анализы, данные инструментальных обследований пациента. Характеристика диагностических признаков осуществлялась на основании вариационного анализа [Волошин Г.Я., 2000; Жмудяк М.Л., 2006].

Статистическую значимость различий определяли с помощью функций параметрической и непараметрической статистики. Статистическое различие считали значимым при вероятности безошибочного прогноза 95% и более. Статистическую значимость патогенетических факторов риска оцениваем с помощью критерия статистической значимости различий Стьюдента (t) для параметрических и критерия χ^2 для непараметрических показателей (или критерия соответствия Фишера) [Гланц С., 1998; Флетчер Р., 1998; Гринхальх Т., 2000; Ланг Т.А., 2011].

Для выяснения статистической значимости различий изучаемых непараметрических факторов в исследуемых группах определялся критерий Стьюдента (t). Значение вероятности при вычисленном значении критерия Стьюдента определялось автоматически с помощью программы Microsoft Excel со встроенной функцией СТЬЮДРАСП.

Различия считались статистически значимыми, если t-вычисленный был выше t-критического, определенного для одностороннего или двустороннего признака при определенном количестве степеней свободы $f=(n_1-1)+(n_2-1)$ и заданной вероятности $p=0,05$ [Буштуева К.А., 1979; Углова М.В., 1982]. Критическое значение t-обратное при степени свободы более 120 при вероятности 0,05 составляет 1,98, при вероятности 0,01** - 2,62, при вероятности 0,001*** - 3,37.

Оценка статистической значимости непараметрических показателей при помощи t-критерия затруднительна. Для решения этой задачи использовался критерий χ^2 , разработанный К. Пирсоном. Он же называется коэффициентом согласия, коэффициентом соответствия или χ^2 -критерием.

χ^2 используется для анализа данных, характеризующих распределение, а не средние величины. Исходный материал для вычислений дается в абсолютных числах по наблюдениям в группах. Показатель достоверности различий (χ^2) определялся по формуле для четырехпольной таблицы. Различия считались достовер-

ными в том случае, когда рассчитанная величина χ^2 была выше критического значения. Оценка степени вероятности различий при рассчитанной величине χ^2 производится по таблице 2.6 [Гланц С., 1998].

Таблица 2.6 - Степени вероятности различий при рассчитанной величине χ^2 при 1 степени свободы

Вероятность	Достоверность различий (χ^2)
0,05*	3,84
0,01**	6,63
0,001***	10,83

В результате проведенного сравнительного анализа ряда показателей в группах сравнения выявляются достоверные отличия частоты анамнестических и клинико-лабораторных характеристик.

Методика расчета вероятности риска развития патологического процесса на основе формулы Байеса. При расчете вероятности риска развития патологического процесса использовалась формула Байеса в упрощенном состоянии:

$$P(A_1 / x_1) = P(A_1) P(x_1 / A_1) / P(x_1) \quad (3)$$

где $P(A_k)$ – априорная вероятность каждого состояния в группе;

$P(x_i | A_k)$ - условная вероятность (частость) всех симптомов при каждом из состояний A_k .

В дальнейшем априорная вероятность заменялась на формулу полной вероятности симптома. При наличии совокупности признаков в основной и контрольной группах расчет вероятностей развития патологического процесса осуществлялся по модифицированной формуле Байеса. По ней же осуществляется и прогнозирование возникновения изучаемой патологии.

Выбор количества факторов риска базировался на расчете основных показателей эффективности скрининговых программ и подборе с наивысшими показателями чувствительности (sensitivity), специфичности (specificity), индекса точности (accuracy), отношения правдоподобия положительного результата (likelihood ratio of a positive test), отношения правдоподобия отрицательного результата (likelihood ratio of a negative test) [Гланц С., 1998; Флетчер Р., 1998; Гринхальх Т., 2006; Ланг Т.А., 2011]. Определялось минимальное количество факторов риска при опти-

мальных значениях вышеназванных показателей и информативности не ниже 0,3 [Гублер Е.В., 1989]. Из исходной системы признаков часть низкоинформативных признаков отбрасывалась, а остающиеся признаки должны образовывать наиболее чувствительную систему. Затем для выбранных признаков были рассчитаны диагностические коэффициенты (ДК) и их информативность.

Расчет диагностического коэффициента. Методика расчета информативности признаков по Кульбаку базируется на расчете диагностических коэффициентов (ДК). Для выбранных информативных характеристик были рассчитаны ДК, показывающие во сколько раз вероятность анемии у беременной выше в основной группе в сравнении с контрольной [Гублер Е.В., 1989; Генкин А.А., 1990]. ДК представляется в виде логарифма отношения вероятностей проявления данного признака в основной и контрольной группах, умноженный на 10.

Расчет информативности признаков по Кульбаку. После расчета диагностического коэффициента определяют сумму информации, которую дает значение признаков. Для этого ДК умножается на разность вероятностей этого признака в основной и к контрольной группе [Гублер Е.В., 1989; Генкин А.А., 1998]. Информативность признака зависела исключительно от того, насколько он помогал дифференцировать интересующее нас состояние. Признак будет более информативным, чем больше расстояние между реализациями случайных величин. В качестве таких расстояний наибольшее распространение получила информационная мера Кульбака:

$$J = 10 * \lg (p_1/p_2) * 0,5(p_1 - p_2), \quad (4)$$

где p_1 и p_2 – вероятность явления в диапазонах у женщин сравниваемых групп.

Пользуясь данной методикой при анализе информативности признаков, было сформировано пространство признаков, позволяющее полностью идентифицировать состояние объекта моделирования. Далее признаки сортировались по степени убывания информативности. Данные анализируемых признаков можно подразделить на усугубляющие прогноз или, наоборот, снижающие риск развития патологии. Это позволило определить приоритетные факторы риска, на которые

необходимо воздействовать с целью снижения их влияния на развитие патологического процесса в организме. Для построения прогностической модели нами использовалась неоднородная последовательная процедура распознавания А. Вальда (НППР), реализованная в здравоохранении Е.В. Гублером [Гублер Е.В., 1989; Волошин Г.Я., 2000]. НППР заключается в последовательном суммировании баллов факторов риска до момента достижения критического значения принятия решения. Эта методика позволяет определить индивидуальный риск возникновения болезни, зависящий от всего комплекса факторов риска с учетом значимости каждого. Вычисление порогов диагностического решения по прогностической таблице проводилось по методике статистической обработки результатов измерений для параметрических данных по методике К.А.Буштуевой, И.С.Случанко [Буштуева К.А., 1979]. Метод также рекомендуется М.В.Угловой, Б.А.Угловым, В.В.Архиповым и др. [Углов Б.А., 1994] с последовательным определением среднего значения суммы баллов (\bar{M}) в каждой группе исследования, стандартного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), коэффициента вариации (V) по представленным ниже формулам. Коэффициент вариаций S не должен быть более 30%.

Апробация прогностической таблицы проводилась на исходном материале в обеих группах наблюдения. Определяется среднее значение суммы баллов в каждой группе исследования, стандартное отклонение (\bar{x}), стандартная ошибка, коэффициент вариации, минимальный и максимальные значение доверительного интервала и статистическая значимость различий между группами. На основе полученных результатов делался вывод о статистической значимости различий в группах. Результаты распределения суммарного риска патологического процесса в обеих группах представляются в виде гистограммы, где по оси абсцисс указывается суммарный диагностический коэффициент в баллах; по оси ординат доля встречаемости в %.

Проверки статистической гипотезы. Проверки статистической гипотезы заключается в расчете допустимых уровней ошибок первого и второго рода, анализе результатов испытания прогностической таблицы на ретроспективном материале при принятом допустимом уровне ошибок, вычислении уровней априорных

вероятностей ложноположительных и ложноотрицательных результатов. При расчете допустимых уровней ошибок первого и второго рода нами учитывалась численность исследуемых групп. Нами проводился анализ результатов испытания прогностической таблицы на ретроспективном материале при принятии допустимого уровня ошибок первого рода (опасных) равных или меньше 1%, ошибок второго рода (гипердиагностика) - 10%.

Расчет порога принятия решения. Уровень диагностического порога принятия решения наличия риска развития патологического процесса принимался по результатам последовательного вычисления оптимального уровня ошибок первого (α) и второго (β) уровней. Минимальный уровень, с которого начиналось вычисление, принималось как минимальное количество баллов, набранное пациентом, относящегося к группе с наличием патологии. Далее порог принятия решения повышался до достижения оптимальных уровней ошибок, рассчитанных ранее. Достижение этого уровня являлось порогом принятия решения.

Интерпретация результатов. Для прогнозирования риска развития патологического процесса у конкретного пациента проводилась следующая процедура: суммировались ДК анализируемых признаков, включенные в диагностическую таблицу, начиная с более высокой информативностью, сравнивались полученные значения суммы ДК с принятым порогом принятия решения, делалось диагностическое заключение о наличии или отсутствии вероятности развития у женщины данной патологии:

1) Если сумма ДК равна или превышает принятый порог, то у пациента прогнозируется риск развития патологического состояния.

2) Если сумма ДК меньше принятого порога, то у обследуемого отсутствует риск развития патологии.

3) При наличии негативного фактора дается рекомендация по её снижению.

2.4. Оценка эффективности прогнозирования риска развития заболевания, основанная на принципах доказательной медицины

Чтобы стать эффективной, профилактическая мера должна отвечать заранее заданным критериям. Были использованы критерии эффективности по трем кате-

гориям профилактических мер:

- Скрининговые тесты: эффективность скринингового теста, эффективность раннего определения.
- Рекомендации: эффективность снижения риска, эффективность консультации.
- Использование лекарственных средств: эффективность химиопрофилактического препарата, эффективность врачебного совета.

Взаимоотношения между результатами теста и наличием или отсутствием скринируемого состояния оценивались нами путем составления четырехпольной матрицы для выражения результатов диагностического или скринингового теста и подсчета различных характеристик тестов на основе принципов доказательной медицины [Гринхальд Т., 2006; Бубнова М.Г., 2010; Котельников Г.П., Шпигель А.С., 2012].

Каждый критерий удовлетворял принципу «стандартной процедуры» профилактического мероприятия, который, должен улучшить конечный клинический показатель. В качестве «золотого стандарта» диагностического метода в нашем исследовании использовались анамнестические данные, изложенные в первичной медицинской документации.

При обработке материала нами оценивалась чувствительность (sensitivity), специфичность (specificity), распространенность, прогностическая ценность положительного (positive predictive value) и отрицательного (negative predictive value) результатов и индекс точности с проведением ROC-анализа и построением графика ROC-кривой. Все вышеперечисленное позволило нам получить объективную оценку диагностической значимости не только отдельного теста, но и при сравнительной оценке нескольких тестов, проводимых для диагностики патологического состояния.

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Особенности репродуктивного здоровья женщин – жительниц урбанизированного региона

3.1.1 Экологическая и медико-социальная характеристика г. Тольятти

Современная эпоха характеризуется усиливающимся производственно-экологическим стрессом с сочетанным воздействием факторов окружающей среды на организм человека. Это отрицательное воздействие может обладать свойствами синергизма компонентов и приводить к развитию так называемых «болезней урбанизации» – генетических, токсикозависимых, аллергических, эндокринных заболеваний. Накопление в избыточных количествах воздействия антропогенных факторов физической и химической природы приводит к снижению и истощению процессов саморегуляции и гемостаза, увеличение общей заболеваемости и смертности, рождению физически и психически неполноценных детей не только в зонах экологического неблагополучия.

Проблема экологического мониторинга вредного воздействия факторов окружающей среды на человеческий организм стоит в ряду наиболее актуальных медико-социальных задач современности. Известно, что репродуктивная функция человека наиболее подвержена влиянию факторов внешней среды, в связи с этим сформировалось новое направление – экологическая репродуктология, изучающая влияние факторов окружающей среды на фертильный потенциал человека.

Возникает необходимость поиска экологически эффективных подходов к выявлению, своевременной диагностики и коррекции нарушений состояния здоровья женщин на этапах беременности, способных осложнить течение родов и здоровье женщин в послеродовом периоде, а также отразиться на здоровье новорожденного. Серьезной проблемой является индикация нарушения течения беременности на различных ее этапах, способная адекватно отражать клиническую сущность патологических процессов, развивающихся в течение беременности и прогнозировать возможность осложнения ее, обеспечивать своевременную профилактику.

Репродуктивное здоровье женщин, находящихся в условиях производственно-экологического стресса в урбанизированном регионе Среднего Поволжья, каким является город Тольятти, подвержено воздействию комплекса социальных факторов, к которым относятся: вредные привычки, социальная нестабильность, хронический стресс, низкий уровень социальной культуры, трансформирование репродуктивного поведения подростков, рост сексуально-трансмиссивных заболеваний, высокий уровень аборт, вредные условия производства. Обладая свойствами синергизма, вышеперечисленные факторы при воздействии на организм приводят к развитию так называемых «урбантов» – генетических, токсических, аллергических, эндокринных заболеваний [Целкович Л.С., 2000; Линева О.И., 2007; Балтер Р.Б., 2012].

Город Тольятти входит в двадцатку крупнейших городов Российской Федерации, занимает второе место по численности населения среди городов Самарской области (22,7 % населения области).

Численность населения г. Тольятти на 01.01.2014г. составила 718 869 человек, из которых женщин 387 963 человека, что составило 53,97%. Численность женщин репродуктивного возраста в г. Тольятти на 01.01.2014г. составила 187 015 человека, это 48,2% от числа всего женского населения. Как и по всей России, в г.Тольятти отмечается продолжающаяся тенденция снижения численности женщин фертильного возраста (рис. 3.1).

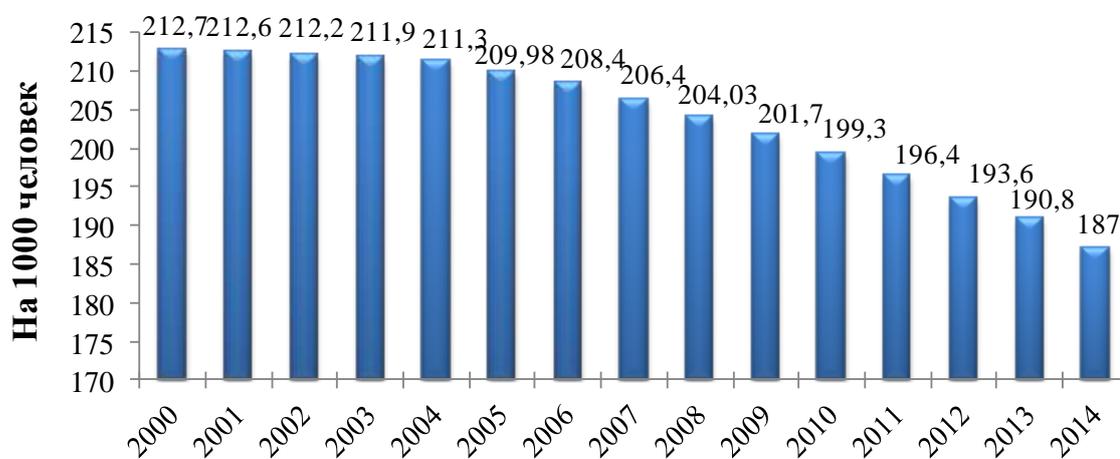


Рисунок 3.1 - Численность женщин фертильного возраста г. Тольятти

На демографическую ситуацию в г.Тольятти влияет сложная экономическая и социально-политическая обстановка в регионе, что определяет динамику основных показателей и отражает общие тенденции, наблюдаемые как в Самарской области, так и в России в целом: снижение общего показателя рождаемости, рост общей смертности, происходящие до 1999 г., а начиная с 2007г. – некоторый рост рождаемости и снижение смертности. Однако демографические тенденции, происходящие в г.о.Тольятти, имеют свои отличительные особенности.

По сложившимся социально-производственным характеристикам и соотношению групп занятого населения г.Тольятти относится к городам с гипертрофированной промышленной функцией, обеспечивающей 55% валового продукта области. Высокая концентрация промышленных предприятий машиностроения, нефтехимии и энергетики в непосредственной близости от жилой застройки, а также высокая численность автотранспорта отражаются на экологической ситуации в городе, обуславливая высокий уровень техногенного загрязнения воздушного бассейна (ИЗА > 12) [Целкович Л.С., 2000; Линева О.И., 2007]. Экологическая ситуация в г.Тольятти отличается совокупностью неблагоприятных проявлений во всех средах биосферы (воздух, вода, почва) и социума (условия жизни, условия труда). Опасность воздействия экологически измененной среды на организм женщины определяется качеством атмосферного воздуха, загрязненного многокомпонентной смесью химических веществ (окись углерода, окислы азота, свинцовосодержащие ксенобиотики различного происхождения), а также почвы, ассимилирующей все виды загрязнения, в том числе тяжелые металлы, на много лет [Айламазян Э.К., 2003; Балтер Р.Б., 2012].

Накопление избыточного количества антропогенных факторов физической и химической природы в почве, воде и воздухе приводит к снижению иммунной резистентности организма, увеличению общей заболеваемости и смертности, в связи с чем профилактика и лечение анемии беременных стоят очень остро [Адамян Л.В., 2008].

Общий показатель рождаемости по г.Тольятти в 2014 г. составил 9,9 на 1000 населения, что, в соответствии с критериями ВОЗ, оценивается как «низкий».

Минимальный уровень показателя рождаемости за представленный 15-летний период (рис. 3.2.) отмечался в 2000 г. (8,1 на 1000 населения), что можно косвенно объяснить последствиями экономического кризиса августа 1998 года.

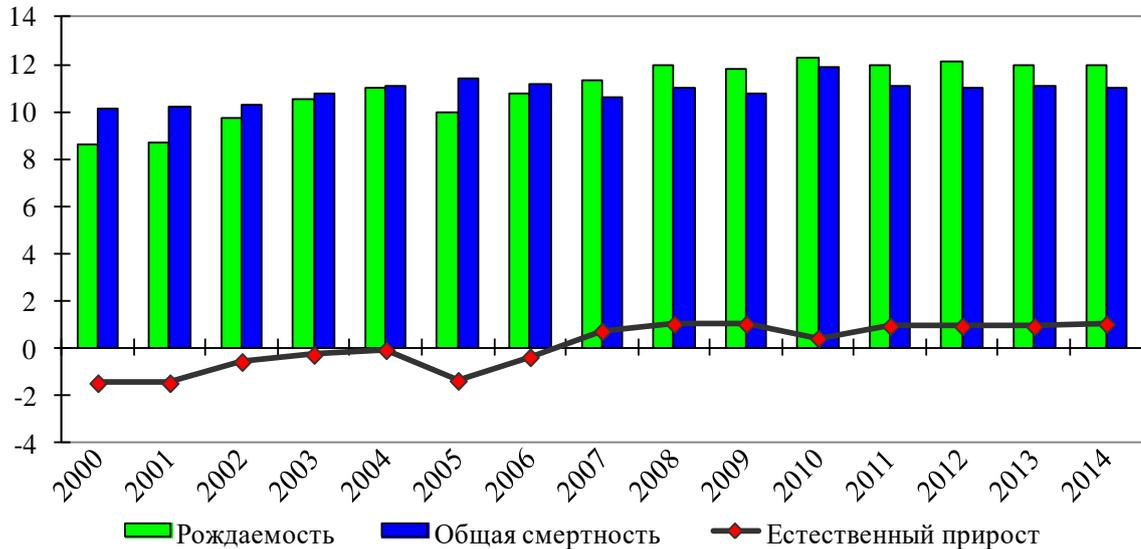


Рисунок 3.2 - Коэффициенты естественного движения населения г.о. Тольятти (на 1000 жителей)

Наблюдаемый рост показателя рождаемости, соответствовал предсказаниям демографов и был обусловлен не только стабилизацией социально-экономической ситуации, реализацией приоритетного НП «Здоровье», государственных социальных программ, стимулирующих рождаемость, но и феноменом «демографических волн», характеризующимися увеличением численности женщин в возрастной когорте 20-29 лет, имеющих самый высокий по возрастной коэффициент рождаемости.

Динамика общего показателя рождаемости в г. Тольятти описывается параболой второго порядка, повторяющей колебания численности когорт населения, имеющих наиболее весомый вклад в формирование регионального показателя рождаемости. Динамика показателя естественного прироста населения в г.Тольятти имеет вид параболы с отрицательными значениями показателя в период 2000-2006 г.г., после которого были зарегистрированы положительные значения данного показателя.

В течение последних лет в г. Тольятти наблюдается положительный тип

естественного воспроизводства, когда уровень рождаемости превышает уровень смертности, что позволяет сохранять относительно постоянную численность населения города.

3.1.2. Характеристика репродуктивного здоровья жительниц г.Тольятти

Существуют многочисленные факторы, которые позволяют считать репродуктивное здоровье важной региональной проблемой, требующей ее решения.

Охрана репродуктивного здоровья является важнейшим направлением государственной политики, что подтверждается принятием «Концепции демографического развития РФ на период до 2025 года». О важности данного направления говорит и практически не снижающийся показатель гинекологической заболеваемости девочек-подростков (рис.3.3) как в г.Тольятти, так и по области.

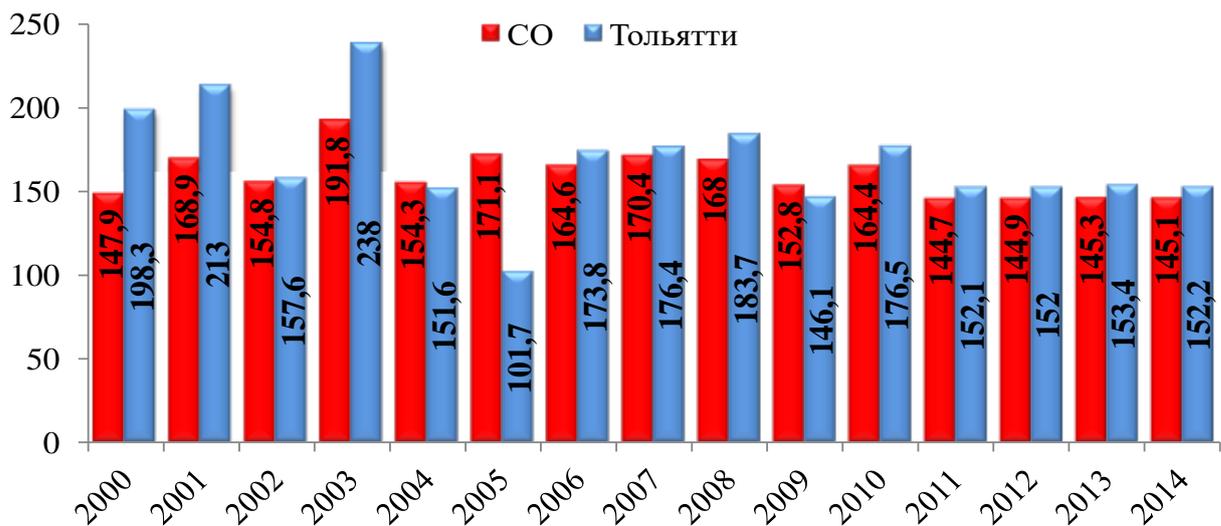


Рисунок 3.3 - Гинекологическая заболеваемость девочек-подростков на 1000

В г.Тольятти и Самарской области в целом отмечается низкие уровни материнской смертности – 1 случай по г. Тольятти (8,9 на 100 тыс. живорожденных и 1 случай по области (2,5 на 100 тыс. живорожденных (2014 г.), младенческой смертности – 4,7% и 6,4% (2014 г.) и перинатальной смертности – 5,5% и 9,5% (2014 г.) соответственно.

Кроме того, следует отметить снижение распространенности аборт на 1000 женщин фертильного возраста, которая за последние 11 лет в г. Тольятти

снизилась в 1,5 раза: с 24,3 на 1000 женщин фертильного возраста в 2001 г. до 16,6 на 1000 женщин фертильного возраста в 2014 г. По Самарской же области данный показатель составил 38,2 на 1000 женщин фертильного возраста в 2001 г. и 19,9 на 1000 женщин фертильного возраста в 2014 г. (рис.3.4.).

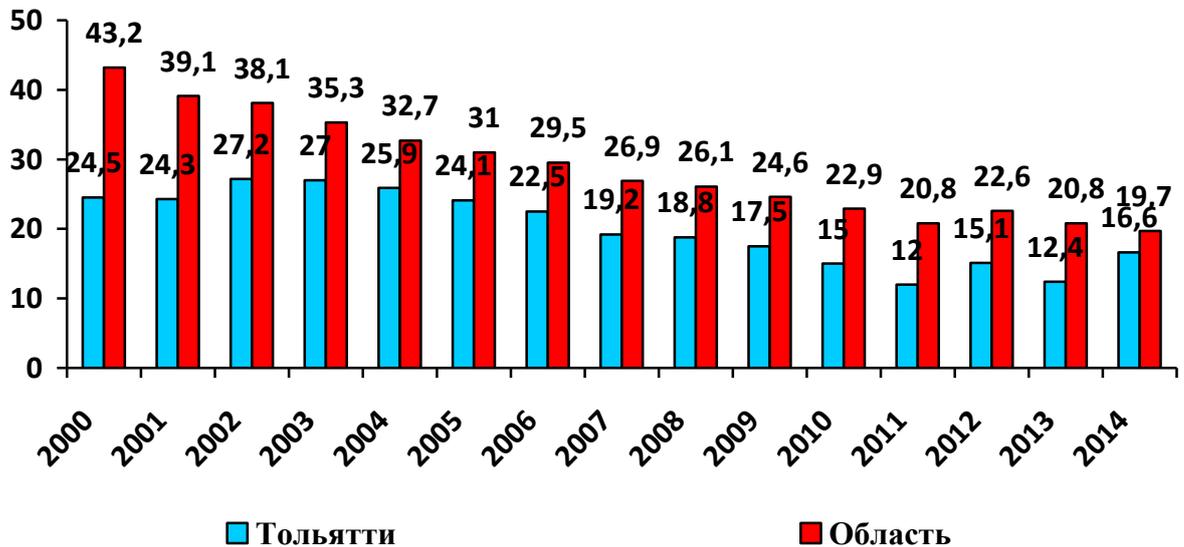


Рисунок 3.4 - Распространенность абортс на 1000 женщин фертильного возраста

Данные показатели говорят об эффективной работе системы здравоохранения в области охраны материнства и детства как результат отработки и внедрения холистической модели охраны репродуктивного здоровья под руководством Министерства здравоохранения Самарской области при непосредственном участии кафедры акушерства и гинекологии ИПО Самарского государственного медицинского университета, [Линева О.И., 2007].

Усугубляет репродуктивное здоровье и генерализация эпидемии ВИЧ-инфекции, в связи с чем профилактика ВИЧ становится неотъемлемой частью охраны репродуктивного здоровья населения и требует решения целого комплекса медико-социальных вопросов.

Число ВИЧ-инфицированных в г.Тольятти, как и по всей России, неуклонно растет. Распространенности ВИЧ-инфекции в г. Тольятти на 01 января 2014 г. составила 2525,2 на 100 тыс. населения. По Самарской области этот показатель равен 1 369,9 (на 01.01.2014 г.), выводя регион на лидирующие позиции в России.

Такое превышение распространенности ВИЧ-инфекции ставит вопрос профилактики распространения ВИЧ-инфекции в число первоочередных задач в решении вопроса улучшения репродуктивного здоровья женщин.

По данным Роспотребнадзора, на 01.01.2014г. (с момента начала регистрации ВИЧ) в Российской Федерации диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден у 6411, среди которых 4866 рождены ВИЧ-инфицированными матерями. Стадия СПИД диагностирована у 3652 ВИЧ-инфицированных, из них 235 – дети [Рахманова А.Г., 2004; Сухих Г.Т., 2009; Белоконева Т.С., 2015]. Данная ситуация понятна после анализа удельного веса родов у ВИЧ-инфицированных женщин (% от всех родов) в г. Тольятти за период 2000-2014гг. (рис. 3.5.).

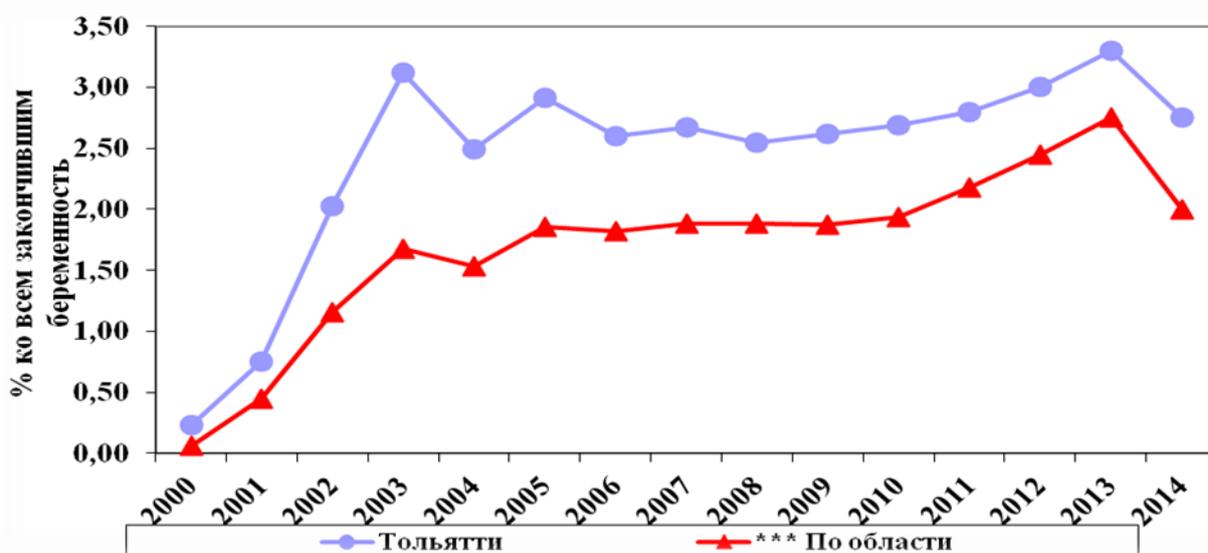


Рисунок 3.5 - Частота родов у ВИЧ-инфицированных женщин (в % ко всем закончившим беременность)

Отмечается быстрый рост этого показателя по г.Тольятти с 0,23% в 2000 г. до 2,75 % в 2014 г., колебания за последние 5 лет составили в пределах 2,55-2,91%. В первые за последние 6 лет отмечается тенденции к снижению данного показателя. Сохраняется преобладание данного показателя в г. Тольятти над областным – в 1,5 раза, что подтверждает социальное неблагополучие территории и свидетельствует о необходимости продолжения мероприятий по улучшению репродуктивного здоровья населения.

В результате проведенного нами анализа выявлена высокая частота экстрагенитальной патологии (ЭГП), которая регистрируется среди всех беременных.

При анализе данного показателя по г. Тольятти отмечается его преобладание над областным показателем, начиная с 2005 года (рис. 3.6.).

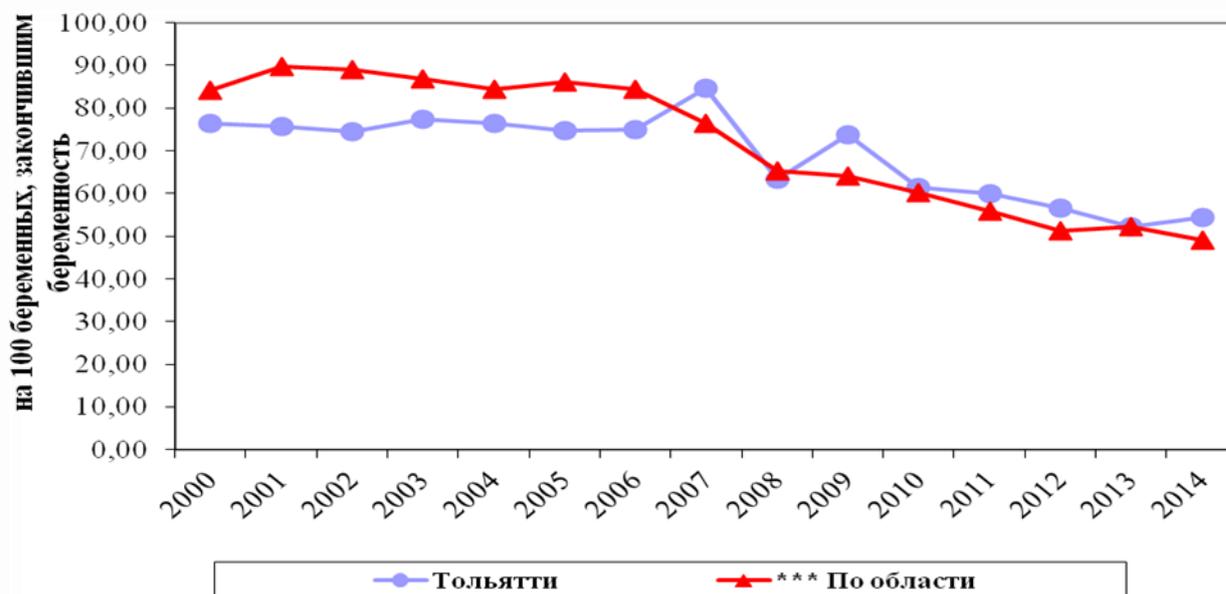


Рисунок 3.6 - Частота ЭГП у беременны (в % ко всем закончивших беременность)

Слабая тенденция снижения частоты ЭГП характерна для всей области. Требуется отметить, что 4 из 5 беременных имеют одно или несколько ЭГЗ во время беременности и только одна является соматически здоровой.

Пораженность биосистемы «мать» проявилась в структуре и частоте развившейся на фоне беременности различной ЭГП, среди которой ведущее место занимает анемия, создающая опасность развития гипоксии – универсальной основы патологии среди новорожденных.

Частота анемии у беременных женщин в г. Тольятти в период с 1994 года до 2004 года выросла в 3,5 раза (с 15,84% до 51,36%). Каждая вторая беременная страдала анемией (рис. 3.7.).

По данным О.И. Линевой и соавт. (2003), развитию анемии у беременных способствует также экологическое неблагополучие. Изучение направленности течения метаболических процессов и состояния гемопоза у беременных показало прямую связь между частотой анемий и высоким уровнем антропогенного загрязнения в зоне проживания исследуемых.

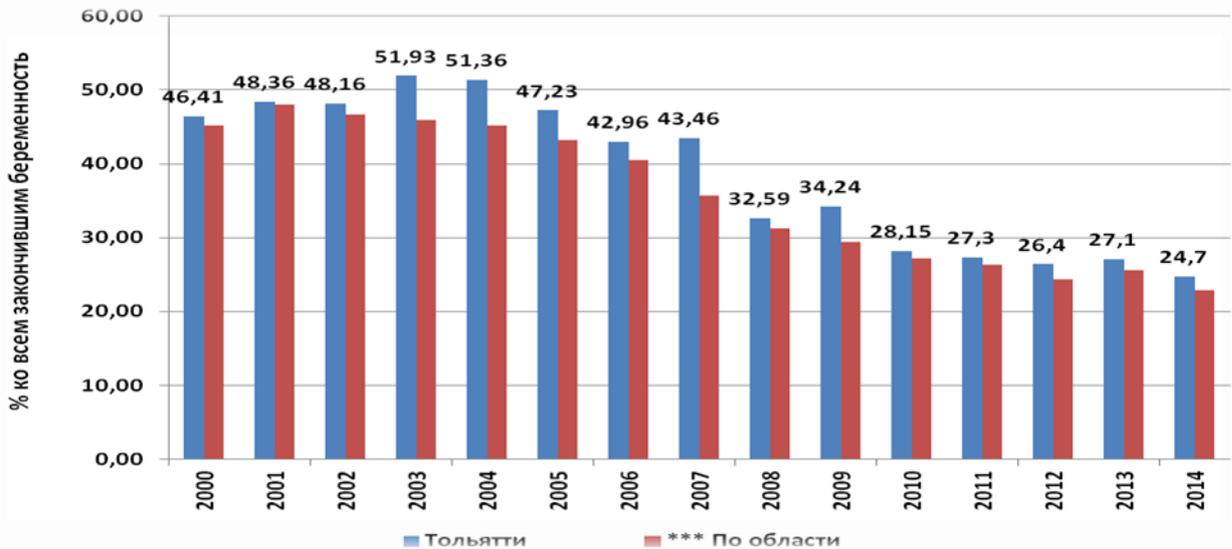


Рисунок 3.7 - Частота анемии у беременных женщин (в % ко всем закончившим беременность)

При анализе частоты анемии у беременных наблюдается корреляционная зависимость частоты анемии у беременных с периодом лекарственного обеспечения беременных женщин в рамках НП «Здоровье» за счет средств, поступающих по родовым сертификатам, которое позволило снизить частоту анемий у беременных в г.Тольятти в 1,8 раза – с 51,36% в 2003г. до 24,7% в 2014г. Областные показатели частоты анемии у беременных также снизились в 1,6 раза.

Об эффективности государственной программы «Родовой сертификат» в рамках НП «Здоровье» говорит и снижение частоты анемий у родильниц (рис. 3.8.).

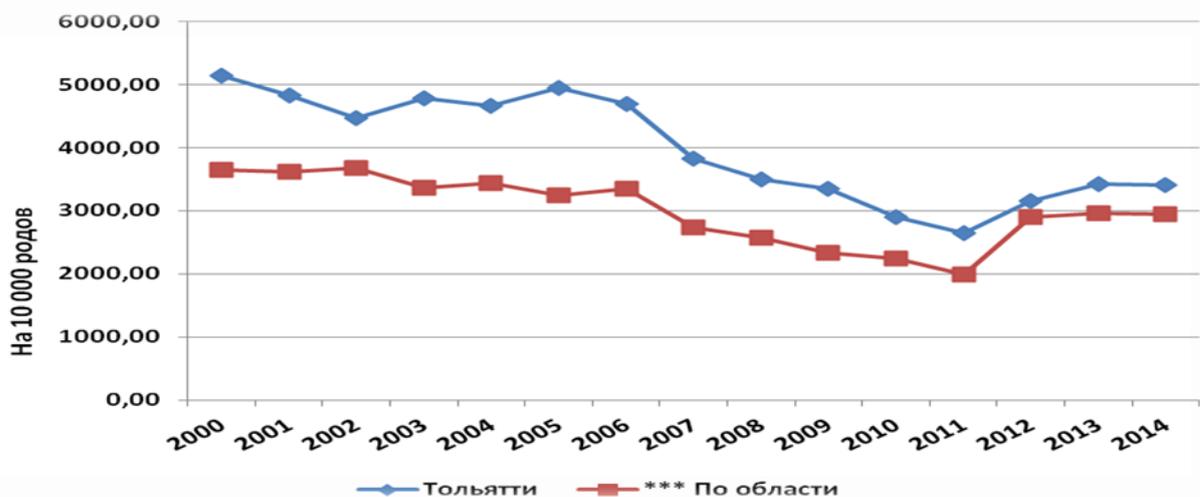


Рисунок 3.8 - Частота анемий, осложнивших роды (на 10 000 родов)

Рост частоты анемии отмечается с 2012г., что связано с переходом на ВОЗ-критерии живорождения и регистрации родов с 22 недель беременности, что, конечно, нашло отражение в ряде статистических показателях. Как результат этих мероприятий отмечается на 30% снижение за период с 2006 г. по 2010 г. частоты заболеваний, осложнивших роды, а с 2009 г. данный показатель по г. Тольятти находился на уровне областных (рис. 3.9.).

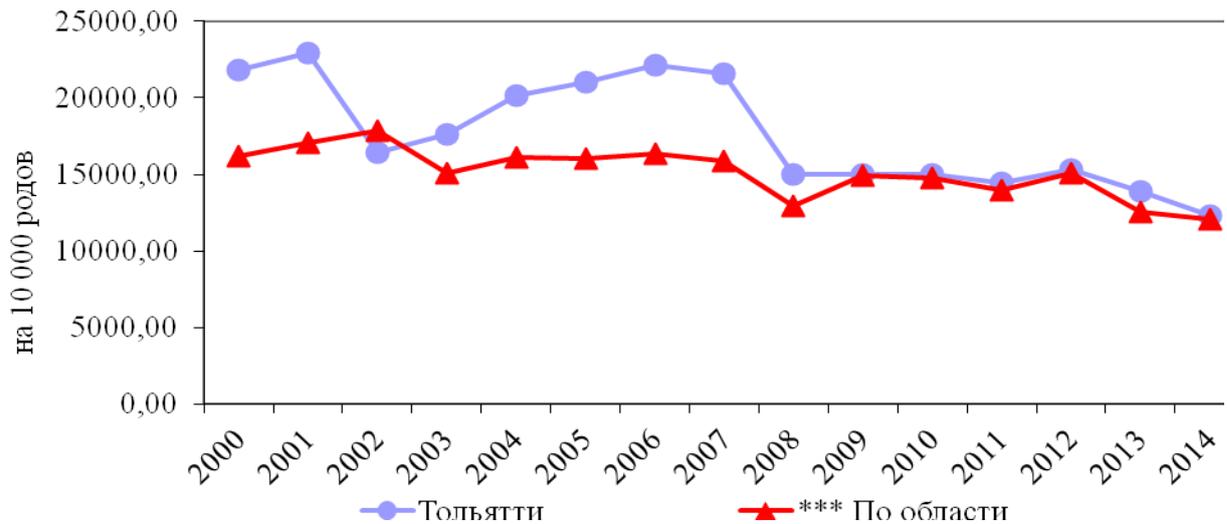


Рисунок 3.9 - Частота заболеваний, осложнивших роды

В связи с переходом с 2012 г. на ВОЗ-критерии живорождения и регистрацию родов с 22 недель беременности отмечается незначительный рост данного показателя. Следует отметить рост частоты послеродовой инфекции у родильниц с 0 на 10 000 родов в 1998г. до 50,7 на 10 000 родов в 2006 г. (рис. 3.10).

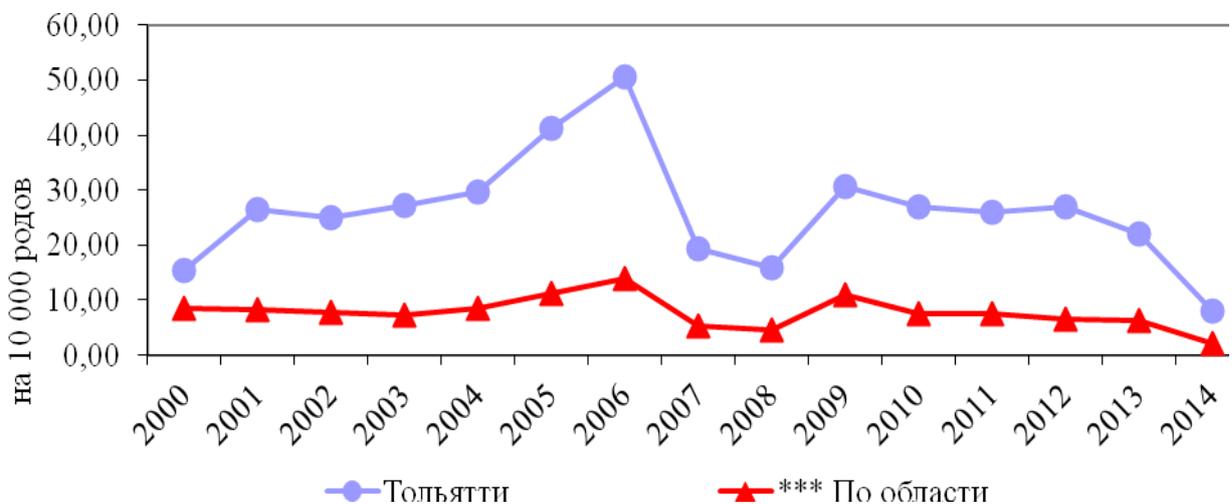


Рисунок 3.10 - Частота послеродовой инфекция у родильниц

С 2007г. отмечается тенденция снижения данного показателя по г. Тольятти: до 7,8 на 10 000 родов в 2014г. Но стоит отметить незначительный рост частоты послеродовой инфекции у родильниц в 2009 г. в связи с началом работы на территории г. Тольятти Межрайонного перинатального центра (МПЦ), куда направляются женщины с более тяжелой ЭГП не только из г. Тольятти, но и с прилегающих территорий области (г. Сызрань, г. Жигулевска, г. Октябрьска, Ставропольского, Шигонского, Сызранского районов). Это потребовало принятия дополнительных организационных мероприятий по снижению данного показателя, который превышает областной на 30%. На фоне снижения частоты кровотечений в последовом и послеродовом периодах по г.Тольятти в 1,5 раза, отмечается рост данного показателя в сравнении с областным на 92% (рис. 3.11.).

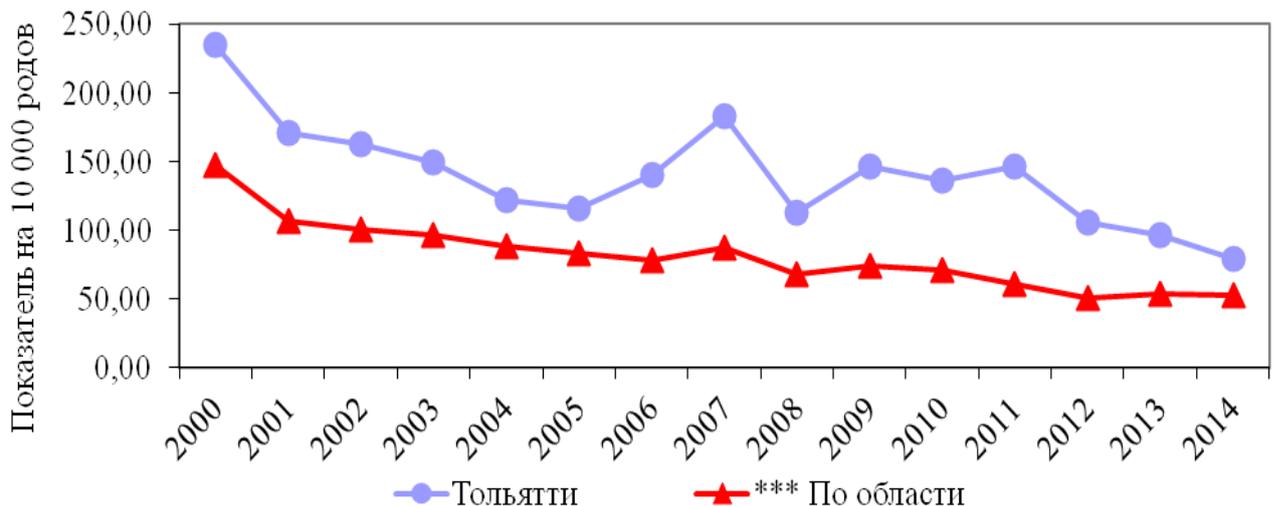


Рисунок 3.11 - Частота кровотечений в последовом и послеродовом периоде

Состояние здоровья в период наиболее ответственный в биосоциальной реализации личности женщины – период воспроизводства поколения – в полной мере отражается на здоровье новорожденного. При анализе структуры заболеваний новорожденных отмечается тенденция снижения как по г. Тольятти, так и по области частоты инфекционных заболеваний новорожденных в перинатальном периоде с весом от 1000 гр.

Однако данный показатель по г. Тольятти превышает среднеобластной на 92%, что говорит о неблагополучии репродуктивного здоровья беременных женщин данного региона (рис.3.12).

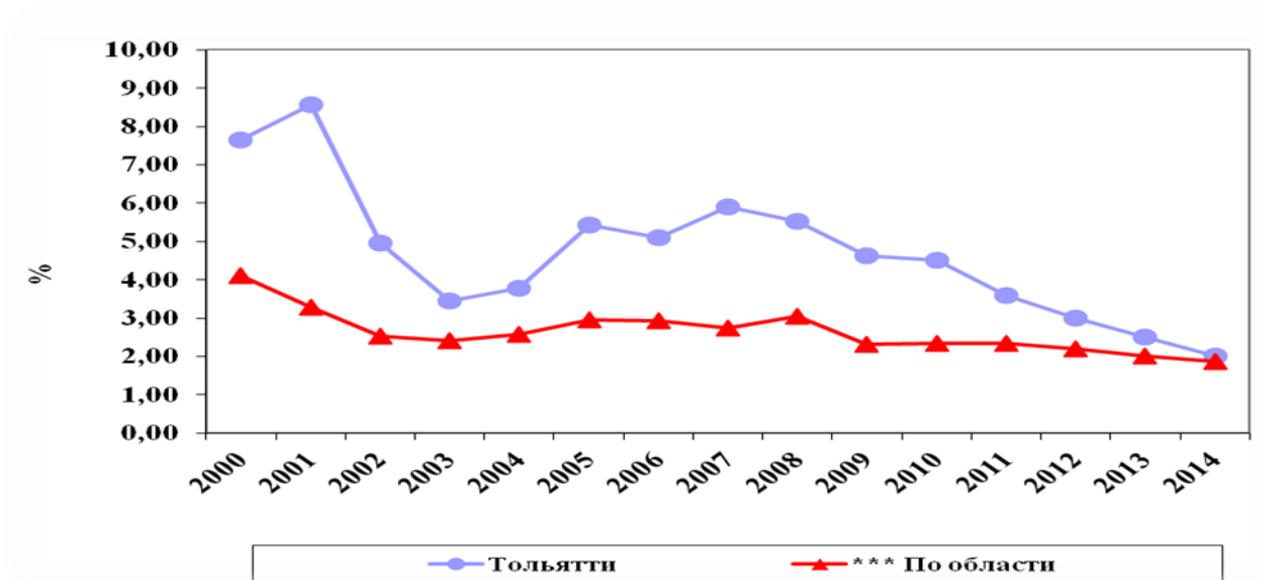


Рисунок 3.12 - Инфекционные болезни новорожденных в перинатальном периоде (вес 1000 гр. и более)

Догестационная подготовка женщин к беременности, санация всех очагов хронической инфекции является той профилактической мерой, которая позволит повысить репродуктивное здоровье беременной женщины и снизить инфекционные заболевания новорожденного в перинатальном периоде.

В результате анализа репродуктивного здоровья беременных в урбанизированном городе, установлено, что частота рождения детей с СЗРП в г.Тольятти с 2007 г. стабилизировалась и стала ниже на 18,7% среднеобластных показателей (рис.3.13).

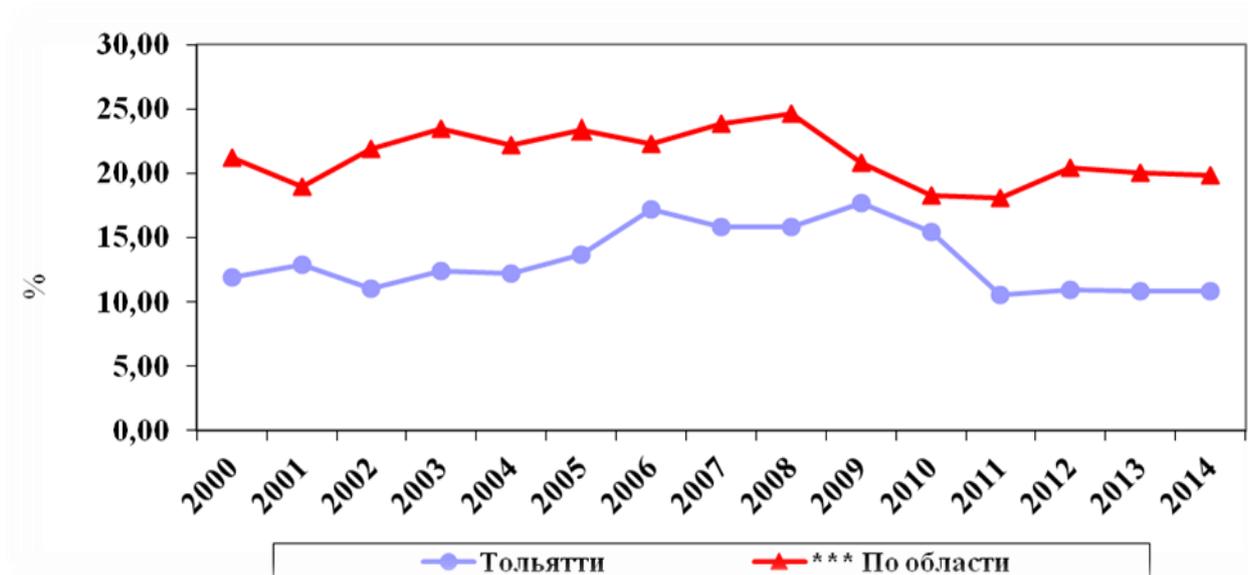


Рисунок 3.13 - Частота рождения детей с СЗРП

Анализ состояния здоровья беременных и рожениц в урбанизированном регионе, каким является г.Тольятти, выявил негативную тенденцию в динамике показателей здоровья, связанных с воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды, являющихся свидетельством неблагоприятного воздействия антропогенной нагрузки.

Несостоятельность репродуктивного здоровья проявилась в совокупности нарушений – ЭГП, осложнения течения беременности, родов, состоянии новорожденного на этапе раннего неонатального периода. Ухудшающаяся из года в год экологическая обстановка оказывает более сильное воздействие на функциональное состояние репродуктивной системы, чем изолированное влияние производственных факторов.

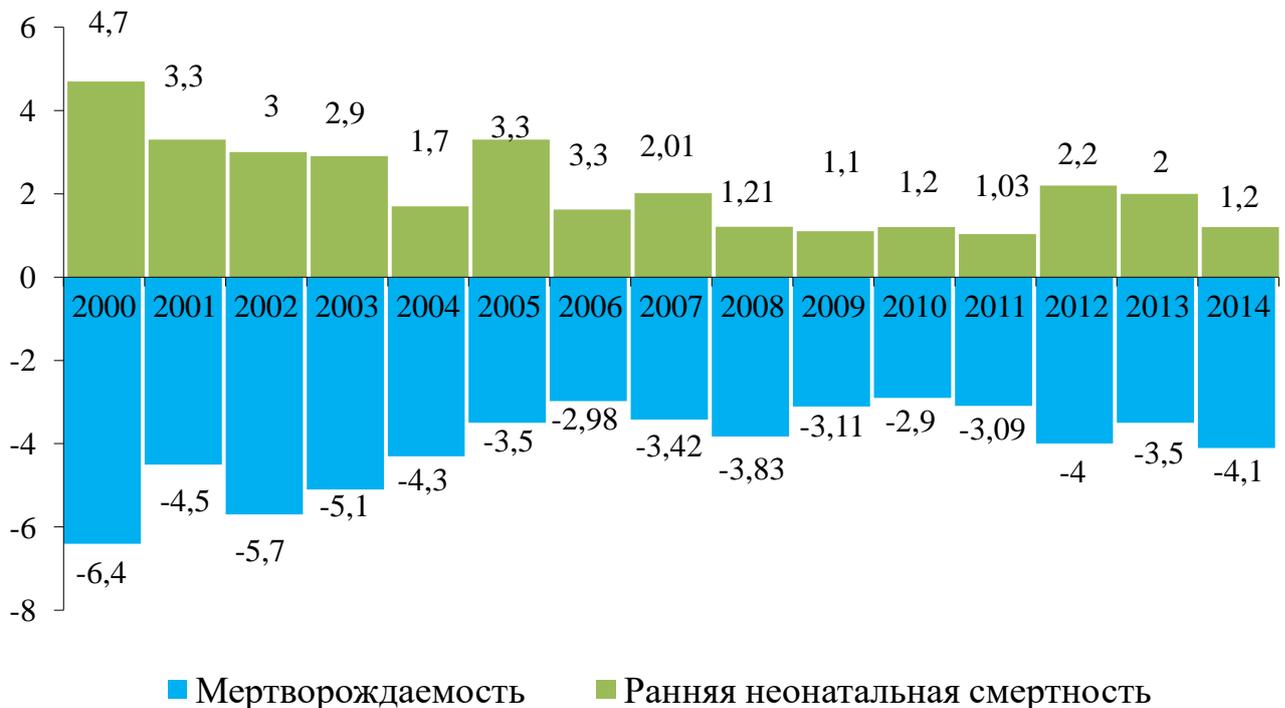


Рисунок 3.14 - Динамика перинатальной смертности на 1000 родившихся живыми и мертвыми по г.Тольятти и ее структура

Следует отметить роль государственной политики, проводимой в рамках приоритетного НП «Здоровье», которая привела к положительным результатам в улучшении репродуктивного здоровья, о чем свидетельствует целый ряд показателей – снижение перинатальной (рис. 3.14.) и младенческой смертностей (рис. 3.15.) по г. Тольятти.



Рисунок 3.15. Динамика младенческой смертности по г. Тольятти (в ‰)

Таким образом, ведущей причиной осложненного течения беременности является анемия беременных, что стало причиной нашего исследования.

С позиции современной концепции развития общественного здравоохранения – переход от системы лечения заболеваний к системе охраны потенциала здоровья женщины-матери, необходима оптимизация организационных форм медицинской помощи по принципу взаимодействия всех служб здравоохранения – первичного звена, терапевтической, педиатрической, акушерско-гинекологической, т.е. необходимо приложить максимальные усилия работы с системе АТПК, а так же координировать действия с кабинетами профилактической работы.

Основными индикаторами качества медицинской помощи в акушерско-гинекологической службе следует считать наряду с показателями материнской и перинатальной смертности, также частоту кровотечений в родах, септических заболеваний родильниц, а также неблагоприятные перинатальные исходы родов.

Среди государственных программ, направленных на медико-социальную защиту населения, репродуктивные потери должны рассматриваться как систем-

ный показатель службы охраны материнства и детства.

3.2. Региональные факторы риска развития и особенности течения анемии беременных. Характер осложнений беременности, родов, состояние новорожденных

3.2.1. Медико-социальная характеристика групп исследования

В своем исследовании мы проанализировали течение беременности и родов у 221 беременной женщины, из которых у 51 женщин беременность протекала без анемии – контрольная группа.

Для оценки особенностей течения анемии беременных в исследуемых группах анализировались следующие показатели: распределение беременных женщин по трудовой деятельности, семейному положению, используемым видам контрацепции и длительности их применения, менструальной функции, гинекологической заболеваемости, а также влияние вредных привычек, экстрагенитальной патологии, в том числе ВИЧ и заболевания печени.

Для расчета отдельных факторов риска развития анемии беременных мы использовали данные клинической характеристики всех женщин с анемиями (n=170) в сравнении с контролем (n=51).

В целях детализации и конкретизации отдельных параметров в качестве сравнения были выбраны беременные 1-й группы (n= 59), что позволило исключить влияние ВИЧ-инфекции и программы профилактики.

При сравнении 1-ой и контрольной групп по паритету беременности первобеременных было больше в контрольной группе – $49,0 \pm 7,07\%$, в 1-ой исследуемой группе – $42,4 \pm 6,49\%$ ($\chi^2=0,49$; $p=0,485$) (табл.8 Приложения).

Сравнение обеих наших групп по основным показателям исходного состояния (возрасту, по паритету беременности) не выявило статистических значимых различий, что стало решением о возможности сравнения этих групп между собой.

В таблице 3.1 представлено распределение женщин по трудовой деятельности.

В 1-ой исследуемой группе статистически значимо больше женщин-рабочих – $37,3 \pm 6,35\%$, в контрольной группе – $21,6 \pm 5,82\%$ ($\chi^2=3,22$; $p=0,073$).

Таблица 3.1 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по трудовой деятельности (%)

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Рабочие	22	37,3±6,35	11	21,6±5,82	3,22	0,073
Служащие	19	32,2±6,14	32	62,7±6,84	10,26**	0,001
Учащиеся	4	6,8±3,31	0	0,0±0,00	3,59	0,058
домохозяйки	14	23,7±5,58	8	15,7±5,14	1,11	0,293

Учащихся в 1-ой исследуемой группе было 6,8±3,31%, в контрольной – 0,0±0,00% ($\chi^2=3,59$; p=0,058), домохозяек в 1-ой исследуемой группе – 23,7±5,58%, в контрольной – 15,7±5,14% ($\chi^2=1,11$; p=0,293). Служащих в 1-ой исследуемой группе статистически значимо в 2 раза было меньше, чем в контрольной. Соответственно 32,2±6,14% – в 1-ой исследуемой группе, 62,7±6,84% – в контрольной ($\chi^2=10,26$; p=0,001).

Вредные условия труда в обеих группах статистически значимо не отличались, хотя в абсолютных показателях в 2,5 раза превышали в 1 исследуемой группе – 10,2±3,97%, в контрольной группе – 3,9±2,74% ($\chi^2=1,58$; p=0,208). Средний стаж по вредности колебался в обеих группах от 2,3±1,59% до 3,3±1,59% ($\chi^2=0,10$; p=0,920) лет. Исходя из полученных данных, различия не являются статистически значимыми.

Начало половой жизни в 1-ой исследуемой группе составила 17,6±0,30 лет, данный показатель статистически значимо не отличается от контрольной группы – 17,9±0,31 лет ($\chi^2=0,73$; p=0,466). Средний возраст вступления в брак в 1-ой исследуемой группе составил 21,3±0,51 года, в контрольной – 20,6±0,50 лет ($\chi^2=0,93$; p=0,357). Статистически значимых различий не выявлено.

В своем исследовании мы проанализировали способы контрацепции, которые использовались женщинами 1-ой исследуемой группы и контрольной группы. Используемые виды контрацепции представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 -Распределение беременных женщин в группах сравнения по способам контрацепции

Виды контрацепции	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
КОК	11	18,6±5,11	9	17,6±5,39	0,02	0,892
ВМС	5	8,5±3,66	2	3,9±2,74	0,95	0,329
Condom	36	61,0±6,40	41	80,4±5,61	4,89*	0,027
Coitus interruptus	20	33,9±6,22	3	5,9±3,33	12,98***	0,0001
Другие виды контрацепции (спермициды)	0	0,0±0,00	1	2,0±1,98	1,17	0,228
нет	15	25,4±5,72	6	11,8±4,56	3,3	0,089

Количество женщин, не использующих никакую контрацепцию, более чем в 2 раза выше в 1-ой исследуемой группе и составило 25,4±5,72%, в контрольной группе – 11,8±4,56 %, ($\chi^2 = 3,3$; p=0,089). Разница статистически недостоверна. Длительность применения контрацепции колебалась от 2 до 5 лет (табл. 9 Приложения).

Статистически значимых различий в группах сравнения по длительности применения контрацепции не было.

Таким образом, профилактика нежелательной, незапланируемой беременности способствует сохранению не только репродуктивной функции, но и снижает риск развития анемии у беременных, а следовательно, и гестационных осложнений.

В 4 раза статистически значимо преобладает частота наличия вредных привычек в 1-ой исследуемой группе – 33,9±6,22% против 9,8±4,20% ($\chi^2=9,04$; p=0,003) в контрольной (табл. 3.3).

Статистически значимо выше частота курения в группе с анемией – 32,2±6,14% в сравнении с контрольной – 9,8±4,20% ($\chi^2=8,05$; p=0,005).

Таблица 3.3 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по наличию вредных привычек

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Вредные привычки	20	33,9 \pm 6,22	5	9,8 \pm 4,20	9,04**	0,003
курение	19	32,2 \pm 6,14	5	9,8 \pm 4,20	8,05**	0,005
алкоголь	1	1,7 \pm 1,70	0	0,0 \pm 0,00	0,87	0,350
наркотики	0	0,0 \pm 0,00	0	0,0 \pm 0,00	-	-

Данные о злоупотреблении алкоголем отражены были только в одном случае. Как правило, информация о потреблении наркотических средств и злоупотреблении алкоголем скрывается самими женщинами.

В 1-ой исследуемой группе почти в 5 раз преобладала частота болезней органов пищеварения – 18,6 \pm 5,11%, диагностируемая до беременности, в сравнении с контрольной группой – 3,9 \pm 2,74% ($\chi^2=5,69$; p=0,017) (табл. 3.4).

Таблица 3.4 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по ЭГП до беременности (%)

Шифры по МКБ-10	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
всего ЭГЗ	32	54,2 \pm 6,54	24	47,1 \pm 7,06	0,56	0,453
Болезни мочеполовой системы (N 10- 11.1: N 30)	3	5,1 \pm 2,89	3	5,9 \pm 3,33	0,03	0,854
Болезни органов пищеварения (K 20-31)	11	18,6 \pm 5,11	2	3,9 \pm 2,74	5,69*	0,017
Вирусные гепатиты (B18)	7	1,9 \pm 4,25	2	3,9 \pm 2,74	2,30	0,130
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00-J06)	3	5,1 \pm 2,89	0	0,0 \pm 0,00	2,67	0,247
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J40-J47)	2	3,4 \pm 2,38	3	5,9 \pm 3,33	0,39	0,531

Продолжение таблицы 3.4.

Другие болезни верхних дыхательных путей (J31; J34-J35; J39)	0	0,0±0,00	6	11,8±4,56	7,34**	0,007
Болезни системы кровообращения(I10-15.9)	0	0,0±0,00	7	13,7±4,86	8,65**	0,003
Ожирение(E 66)	6	10,2±3,97	1	0,2±3,97	3,09	0,079

Близко к статистически значимым в 1-ой исследуемой группе относится показатель частоты вирусных инфекций – 5,1±2,89%, в контрольной – 0,0±0,00 %, ($\chi^2=2,67$; $p=0,247$).

Интересные показатели выявлены в контрольной группе, в которой статистически значимо преобладала частота заболевания органов кровообращения – 13,7±4,86%, тогда как в 1-ой исследуемой группе – 0,0±0,00% ($\chi^2=8,65$; $p=0,003$), преимущественно за счет нейроциркуляторной дистонии, а также частота заболеваний органов дыхательной системы.

При исследовании менструальной функции различий в сроках наступления менархе в группах сравнения не выявлено.

В 1-ой исследуемой группе менструальный цикл установился сразу у 78,0±5,44% женщин, в контрольной группе – 96,1±2,74%, ($\chi^2=7,62$; $p=0,006$) (табл.3.5). Статистически значимые различия доказаны.

Таблица 3.5 - Частота становления менструальной функции в группах сравнения

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M}\pm m$	Абс.	$\bar{M}\pm m$		
Менструальный цикл установился сразу (%)	46	78,0±5,44	49	96,1±2,74	7,62**	0,006

Период становления менструального цикла статистически значимо больше в 1-ой исследуемой группе ($p<0,001$). Так же продолжительность менструального цикла была выше в 1-ой группе исследования ($p=0,011$) (табл. 3.6). В 1-ой группе отмечаются более длительные месячные в сравнении с контролем -5,0±0,15 дней

и $4,8 \pm 0,14$ дня соответственно.

Таблица 3.6 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по возрасту становления менструальной функции, длительности течения *mensis* и продолжительности цикла

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Возраст становления менархе (лет)	59	$13,6 \pm 0,14$	51	$13,1 \pm 0,18$	1,83	0,070
Менархе установились через (лет)	13	$2,3 \pm 0,21$	2	$1,5 \pm 0,10$	3,35**	0,001
Длительность <i>mensis</i> (дней)	59	$5,0 \pm 0,15$	51	$4,8 \pm 0,14$	0,95	0,346
Продолжительность менструального цикла (дней)	59	$27,6 \pm 0,33$	51	$28,8 \pm 0,29$	2,59*	0,011

Обильные месячные были в 1-ой исследуемой группе в $15,3 \pm 4,73\%$ случаев, в контрольной – $0,0 \pm 0,00\%$, ($\chi^2 = 8,47$; $p = 0,004$). Умеренные месячные в 1-ой контрольной группе составили $83,1 \pm 4,92\%$, в контрольной группе – $98,0 \pm 1,98\%$ ($\chi^2 = 6,83$; $p = 0,009$) (табл.3.7).

Таблица 3.7 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по характеру менструальной функции

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Обильные	9	$15,3 \pm 4,73$	0	$0,0 \pm 0,00$	8,47**	0,004
умеренные	49	$83,1 \pm 4,92$	50	$98,0 \pm 1,98$	6,83**	0,009
скудные	1	$1,7 \pm 1,70$	1	$2,0 \pm 1,98$	0,01	0,917

Таким образом, объем кровопотери влияет на развитие анемии во время беременности.

В таблице 3.8 представлены результаты анализа гинекологической заболеваемости в группах сравнения.

Таблица 3.8 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по частоте гинекологических заболеваний до беременности

Шифр по МКБ-10	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Всего заболевания	47	79,7±5,28	27	52,9±7,06	8,87**	0,003
Воспалительные болезни женских тазовых органов (N70-77)	31	52,5±6,56	13	25,5±6,16	8,34**	0,004
Невоспалительные болезни женских половых органов (N80-98)	14	3,7±5,58	14	27,5±6,31	0,20	0,655
Доброкачественные новообразования женских половых органов (D 25; N 83)	2	3,4±2,38	0	0,0±0,00	1,76	0,185

Среди гинекологических заболеваний в группе женщин с анемией преобладали воспалительные заболевания женских тазовых органов ($\chi^2 = 8,34$; $p = 0,004$), преимущественно ИППП – 23,7±5,58%, в контрольной группе – 3,9±2,74% ($\chi^2 = 8,63$; $p = 0,003$). Различия статистически значимы. Из возбудителей доминируют хламидии: в 1-ой исследуемой группе 15,3±4,75%, в контрольной – 3,9±2,74% ($\chi^2 = 3,90$; $p = 0,048$).

Таким образом, лечение ИППП на догестационном этапе способствует не только сохранению репродуктивной функции, но и снижает риск развития анемии у беременных. Частота невоспалительных болезней и доброкачественных новообразований женских половых органов в обеих группах статистически значимо не отличалась. Характер реализации репродуктивной функции представлены в таб-

лице 3.9.

Таблица 3.9 - Частота исходов и осложнений предыдущих беременностей

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Число родов	20	33,9±6,22	12	23,5±6,00	1,43	0,232
кесаревых сечение в анамнезе	1	1,7±1,70	2	3,9±2,74	0,51	0,475
Аборт	15	25,4±5,72	17	33,3±6,66	0,83	0,362
осложнения: эндометрит	4	6,8±3,31	0	0,0±0,00	3,59	0,058
Выкидышей	5	8,5±3,66	9	17,6±5,39	2,07	0,150
осложнения: эндометрит	0	0,0±0,00	1	2,0±1,98	1,17	0,280
Внематочная беременность	1	1,7±1,70	0	0,0±0,00	0,87	0,350

Статистически значимых различий в группах сравнения по частоте родов, аборт и выкидышей в анамнезе не было. Срок беременности при взятии на учет в группе с анемией составил в среднем $11,5 \pm 0,74$ недель, в контрольной – $8,6 \pm 0,40\%$, ($p=0,0001$). Различия статистически значимы, т.е. беременные с анемией позже встают на учет по беременности в женскую консультацию. Периконцепционную подготовку в группе исследования с анемиями не прошло более половины женщин – $57,6 \pm 6,99\%$, в контрольной группе – $7,8 \pm 3,79\%$ ($\chi^2=29,98$; $p=0,0001$). Различия статистически значимы. Также отмечается низкая посещаемость кабинета профилактической работы – $42,4 \pm 6,99\%$, в контрольной группе - $92,2 \pm 3,79\%$ ($\chi^2=29,98$; $p=0,0001$) (табл.3.10). Различия статистически значимы.

Таблица 3.1 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по проведению периконцепционной подготовки

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий χ^2	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
посещение кабинета профилактической работы	25	42,4±6,99	47	92,2±3,79	29,98***	0,0001
нет	34	57,6±6,99	4	7,8±3,79	29,98***	0,0001

Данное обстоятельство не может не отразиться на частоте гестационных осложнений при планировании беременности.

Таблица 3.11 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по качеству проведения догестационной подготовки

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий χ^2	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
витамиотерапия	19	32,2±6,14	41	80,4±5,61	25,62***	0,0001
фолиевая кислота	25	42,4±6,49	44	86,3±4,86	22,55***	0,0001
энтеросорбенты	1	1,7±1,70	1	2,0±1,98	0,01	0,917
Нет подготовки	29	49,2±6,56	5	9,8±4,20	19,83***	0,0001

Данные, представленные в таблице 3.11, демонстрируют статистически значимо низкий уровень догестационной подготовки в 1-ой исследуемой группе – в частоте проведенной витамиотерапии, приема фолевой кислоты и энтеросорбентов.

3.2.2. Особенности клинического течения анемии беременных в г. Тольятти.

Характер осложнений беременности, родов и состояния новорожденных

На протяжении нескольких лет до внедрения программы профилактики в регионе отмечался достаточно высокий уровень заболеваемости анемией беременности – 53–43%.

В подавляющем большинстве наших наблюдений к концу беременности диагностирована анемия легкой степени – 83,1±4,92%. В I триместре беременности ЖДА выявлена в 22,0±5,44%, во втором – 79,7±5,28% (табл.3.12).

Таблица 3.12 - Частота железодефицитной анемии беременных по триместрам беременности в 1 группе исследования (n=59) (%)

Наименование	1 триместр		2 триместр		3 триместр	
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$
Анемия всего	13	22,0±5,44	47	79,7±5,28	52	88,1±4,25
Легкой степени	12	20,3±5,28	44	74,6±5,72	49	83,1±4,92
Средней степени	1	1,7±1,70	3	5,1±2,89	3	5,1±2,89
Тяжелой степени	0	0,0±0,00	0	0,0±0,00	0	0,0±0,00

Во время данной беременности более половины беременных с ЖДА страдали теми или иными экстрагенитальными заболеваниями (мочеполовой системы, заболевания щитовидной железы, ЖКТ и ССЗ), которые статистически значимо преобладают над показателями контрольной группы (табл.3.13).

Таблица 3.13 - Распределение беременных женщин в группах исследования по экстрагенитальным заболеваниям, выявленные во время беременности

Шифр по МКБ-10	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Всего (человек)	35	59,3±6,40	6	11,8±4,52	26,46***	0,0001
Болезни мочеполовой системы (N 10- 11.1: N 30)	13	22,0±5,44	2	3,9±2,74	7,62**	0,006
Болезни системы кровообращения (I10-15.9)	7	1,9±4,25	1	2,0±1,98	3,98*	0,046
Заболевания органов дыхания (J 00-06)	4	6,8±3,31	3	5,9±3,33	0,04	0,848
Болезни щитовидной железы (E00-E07)	5	8,5±3,66	0	0,0±0,00	4,53*	0,033
Болезни органов пищеварения (K 20-31)	6	10,2±3,97	0	0,0±0,00	5,49*	0,019
Из них болезни печени (K70-K77)	5	8,5±3,66	0	0,0±0,00	4,53*	0,033

Особенности клинических проявлений ЖДА представлены в таблицах 3.14 и 3.15.

Таблица 3.14 - Показатели гемограммы у беременных 1-й исследуемой группы (n=59)

Наименование	1 триместр	2 триместр	3 триместр
	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$
Количество эритроцитов ($\cdot 10^{12}$)	3,8±0,06	3,4±0,04	3,5±0,04
Гемоглобин г\л	111,0±1,65	103,2±1,14	103,8±1,01

Продолжение таблицы 3.14.

Гематокрит (%)	32,9±0,99	31,4±0,94	33,1±0,94
Количество тромбоцитов ($\cdot 10^9$ /л)	248,5±9,14	246,5±7,30	243,9±6,85
Цветовой показатель (ЦП)	0,82±0,13	0,79±0,15	0,80±0,12

Беременные с ЖДА предъявляли жалобы на слабость (30,5%), бледность кожных покровов (50,8%), снижение работоспособности (55,9%), гипотонию (40,7%).

Несмотря на проводимую терапию, уровень Нв в III триместре не поднимался выше 103,8 г/л, количество эритроцитов выше $3,5 \times 10^{12}$ /л. Что касается биохимических показателей, то статистически значимо от группы контроля отличались только уровни сывороточного железа, общего белка и щелочной фосфатазы (таблицы 3.15 и 3.16).

Таблица 3.15 - Биохимические показатели сыворотки крови беременных при 1-ой явке

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Сывороточное железо (мкмоль/л)	59	16,1±1,81	51	21,1±0,85	2,54*	0,013
Общий белок(г/л)	59	66,1±1,17	51	71,3±0,82	3,5***	0,001
Альбумины (г/л)	4	39,3±8,27	5	41,2±3,32	0,22	0,830
Билирубин общий (мкмоль/л)	59	8,0±0,97	51	9,3±0,80	1,03	0,305
АЛТ (ед/л)	59	16,2±0,80	51	14,7±0,96	1,14	0,257
АСТ(ед/л)	59	18,2±0,66	51	18,4±0,75	0,14	0,890
Холестерин (ммоль/л)	35	5,2±0,22	36	4,7±0,12	1,86	0,066
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	59	184,1±14,04	51	127,7±9,54	3,32***	0,001

Сидеропенический синдром проявлялся уже во II триместре (изменения кожи, слизистых, вкуса, обоняния), а гипоксический синдром проявлял себя в III триместре (бледность, одышка, слабость, снижение работоспособности и т.д.) (табл.3.17).

Таблица 3.16 - Биохимические показатели крови беременных в сроке 30 недель беременности

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Сывороточное железо (мкмоль/л)	59	11,9±0,68	51	17,0±0,88	4,6**	0,001
Общий белок (г/л)	59	64,9±0,59	51	66,4±0,31	2,5*	0,01
Альбумины (г/л)	4	42,5±2,51	2	43,2±0,05	0,28	0,780
Билирубин общий (мкмоль/л)	59	6,7±0,45	51	7,2±0,40	0,83	0,409
АЛТ (Ед/л)	59	16,0±0,76	51	14,3±0,67	1,63	0,107
АСТ (Ед/л)	59	18,6±0,85	51	17,7±0,72	0,83	0,409
Холестерин (ммоль/л)	59	5,6±0,20	51	5,2±0,26	1,70	0,091
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	26	196,0±12,82	26	178,9±0,05	3,1**	0,001

Таблица 3.17 - Клинические проявления анемии

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
слабость	18	30,5±6,05	0	0,0±0,00	18,60***	0,0001
бледность	30	50,8±6,56	0	0,0±0,00	35,66***	0,0001
плохой сон	25	42,4±6,49	0	0,0±0,00	27,97***	0,0001
снижение АД	24	40,7±6,45	0	0,0±0,00	26,54***	0,0001
снижение работоспособности	33	55,9±6,52	0	0,0±0,00	40,75***	0,0001

Осложнения данной беременности наглядно демонстрирует таблица 3.18. Обращает на себя внимание преобладание в 2 раза таких осложнений беременности, как отеки, протеинурия, гипертензия, вызванные беременностью, преэклампсия (44,1±6,25%) ($\chi^2 = 6,20$; $p = 0,013$) при ЖДА. При одинаковой частоте угрозы прерывания беременности у беременных с ЖДА и в контрольной группе, при ЖДА превалирует угроза прерывания беременности во 2-ом триместре –

25,5±6,1%, против 10,2±3,97% в контрольной группе. В 1-ом триместре угроза прерывания беременности составила 15,3±4,73% в контрольной группе против 37,3±6,84% в 1-ой исследуемой группе ($p < 0,05$). Разница статистически значима.

Таблица 3.18 - Частота осложнений данной беременности

Шифр по МКБ-10	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Всего осложнений	131	222,0±21,43	41	80,4±5,56	62,27***	0,0001
Угроза прерывания беременности (O02; O20)	27	45,1±6,97	21	42,4±6,43	1,94	0,229
Рвота беременных (O21)	5	8,5±3,63	2	3,9±2,71	0,95	0,329
Отеки, протеинурия, гипертензия, вызванная беременностью, преэклампсия (O12-O 14)	26	44,1±6,46	11	21,6±5,76	6,20*	0,013
Инфекция мочеполовых путей при беременности (O23)	8	13,6±4,46	2	3,9±2,71	3,87 **	0,008
Плацентарные нарушения (O43)	16	27,1±5,79	2	3,9±2,71	10,76***	0,0001
Многоводие (O 40)	3	5,1±2,86	1	2,0±1,96	0,76	0,383

Из других осложнений беременности следует отметить развитие гестационного пиелонефрита у беременных с ЖДА в 13,6±4,5% против 3,9±2,74% в контроле ($\chi^2 = 3,87$; $p=0,008$). Учитывая частое сочетание ЖДА с преэклампсией, закономерна высокая частота хронической плацентарной недостаточности (ХПН) в 1-ой группе – 27,1±5,84% против 3,9±2,74% в контрольной группе ($\chi^2 = 10,76$; $p=0,0001$).

Плацентарная недостаточность диагностировалась во II–III триместрах беременности, т.е. в основном была вторичной. Несмотря на проводимое лечение у всех беременных сохранилась компенсированная форма ХПН до родов (СЗРП I степени до родов, гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод I

степени с изолированным поражением маточно-плацентарного или плодово-плацентарного звена (по данным УЗДГ) с нормальным типом кардиотокограммы (8-9 баллов). Только у 3-х беременных с ЖДА была диагностирована субкомпенсированная ХПН (КТГ 5-7 баллов, гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод II степени с поражением плодово-плацентарного звена, СЗРП асимметричная форма I-II степени).

Частота акушерской патологии в родах представлена в таблице 3.19. Обращает на себя внимание статистически значимое утяжеление клиники ЖДА у $11,9 \pm 4,25\%$, развитие аномалии родовой деятельности – $20,3 \pm 5,2\%$ и кровотечения в раннем послеродовом периоде в 3-х случаях ($6,8 \pm 3,31\%$).

Таблица 3.19 - Акушерская патология, осложнившая течение родов

Шифр по МКБ-10	1 исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Отеки, протеинурия, гипертензия (O12-O 14)	13	$23,5 \pm 6,00$	6	$11,9 \pm 4,25$	2,02	0,207
Железодефицитная анемия (O99.0)	59	$100,0 \pm 0,00$	2	$3,9 \pm 2,71$	102,22***	0,0001
лег. степени	42	$71,2 \pm 5,95$	2	$3,9 \pm 2,71$	51,57***	0,0001
сред. степени	5	$8,5 \pm 3,66$	0	$0,0 \pm 0,00$	4,53*	0,033
тяжелой степени	2	$3,4 \pm 2,38$	0	$0,0 \pm 0,00$	1,76	0,185
Гепатоз (O26.6)	2	$3,4 \pm 2,38$	0	$0,0 \pm 0,00$	1,76	0,185
Преждевременная отслойка плаценты (ПОНРП) (O45)	1	$1,7 \pm 1,70$	0	$0,0 \pm 0,00$	0,87	0,350
Преждевременный разрыв плодных оболочек (O42)	29	$49,0 \pm 7,07$	21	$42,3 \pm 6,45$	0,74	0,421
Аномалия родовой деятельности (O62)	12	$20,3 \pm 5,2$	6	$11,8 \pm 4,56$	3,8*	0,03
Родовой травматизм матери (O70-O71)	28	$47,5 \pm 6,56$	18	$35,3 \pm 6,76$	1,66	0,197
Кровотечения в родах, в раннем послеродовом периоде (O44;O72;O45)	3	$6,8 \pm 3,31$	0	$0,0 \pm 0,00$	3,84*	0,04
Всего	185	$313,6 \pm 33,69$	65	$127,5 \pm 8,37$	32,76***	0,0001

Частота операций кесарева сечения в 1-ой исследуемой группе составила $19,6\pm 5,6\%$, в контрольной – $11,9\pm 4,25\%$. Разница статистически недостоверна.

Частота кровопотери в 1-ой исследуемой группе была в 6 раз выше ($69,5\pm 0,05\%$) в сравнении с контрольной ($11,9\pm 4,25\%$) ($\chi^2=38,28$; $p=0,000$)¹. Объем кровопотери так же был выше в группе исследования ($664,3\pm 56,69$) в сравнении с контрольной ($450,8\pm 5,72$) ($\chi^2=3,75$; $p=0,001$) (табл.3.20).

Таблица 3.20 - Частота и объем кровопотери в родах

Наименование	1 исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс	$\bar{M}\pm m$	Абс	$\bar{M}\pm m$		
Кровопотеря в родах (%)	41	$69,5\pm 0,05$	7	$11,9\pm 4,25$	38,28***	0,0001
Объем кровопотери в (мл)	59	$664,3\pm 56,69$	51	$450,8\pm 5,72$	3,75***	0,0001

В 1-ой исследуемой группе женщины из родильного дома выписаны позднее контрольной группы $5,4\pm 0,21$ дня против $4,6\pm 0,16$ дней ($\chi^2 =3,03$; $p=0,003$) (табл.3.21).

Таблица 3.21 - Средняя длительность пребывания на койке для беременных и родильниц

Наименование	1 исследуемая группа (n=59)	Контрольная группа (n=51)	Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	$\bar{M}\pm m$	$\bar{M}\pm m$		
Количество проведенных в роддоме койко/дней	$5,4\pm 0,21$	$4,6\pm 0,16$	3,03**	0,003

В контрольной группе масса плода при рождении составила $3419,5\pm 64,25$ гр и была статистически значимо выше 1-ой исследуемой группы $3209,9\pm 67,52$ гр ($p=0,026$) (табл. 3.22).

В контрольной группе длина плода при рождении составила $53,1\pm 0,30$ см

против $51,6 \pm 0,27$ см в 1-ой исследуемой группе ($p=0,0001$) (табл. 3.11). Разница статистически значима.

Таблица 3.22 - Средняя масса и длина плода

Наименование	1 исследуемая группа (n=59)	Контрольная группа (n=51)	Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	$\bar{M} \pm m$	$\bar{M} \pm m$		
Масса плода при рождении (гр.)	$3\ 209,9 \pm 67,52$	$3\ 419,5 \pm 64,25$	2,25*	0,026
Масса плода при выписки (гр.)	$3\ 254,4 \pm 99,54$	$3\ 374,8 \pm 65,77$	1,01	0,314
Длина плода (см)	$51,6 \pm 0,27$	$53,1 \pm 0,30$	3,72***	0,0001

Частота заболеваемости новорожденного представлена в таблице 3.23, из которой видно, что отдельные состояния, возникшие в перинатальный период у новорожденных, были выше в 1-ой исследуемой группе – $122,0 \pm 6,80\%$ против контрольной группы – $68,6 \pm 6,57\%$ ($p=0,0001$). Из них замедление роста и недостаточное питание (СЗРП) была статистически значимо выше в 1-ой исследуемой группе – $20,3 \pm 5,28\%$ против контрольной – $3,9 \pm 2,68\%$ ($p = 0,006$).

Таблица 3.23 - Частота заболеваемости новорожденного

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Новорожденных всего	59	$100,0 \pm 0,00$	52	$102,0 \pm 2,00$	1,15	0,284
Отдельные состояния, возникшие в перинатальный период (P 00-P99)	72	$122,0 \pm 6,80$	35	$68,6 \pm 6,57$	5,78***	0,00001
Из них: замедление роста и недостаточное питание (P 05)	12	$20,3 \pm 5,28$	2	$3,9 \pm 2,68$	2,79**	0,006
Внутриутробная гипоксия, асфиксия при родах (P20,P21)	6	$10,2 \pm 3,97$	2	$3,8 \pm 2,68$	1,34	0,183
Респираторные нарушения (P 22-P 28)	4	$6,8 \pm 3,31$	1	$1,9 \pm 1,91$	1,28	0,201

Продолжение таблицы 3.23.

Из них: дыхательные расстройства у новорожденного (дистресс) (P 22.0,P22.8-9)	2	3,4±2,38	1	1,9±1,91	0,49	0,624
Врожденная пневмония (P 23)	2	3,4±2,38	0	0,0±0,00	1,43	0,155
Инфекционные болезни, специфичные для перинат. периода всего (P35-P39)	20	33,9±6,22	12	23,1±5,90	1,26	0,209
Перинатальные гематологические нарушения (P53,P60,P 61)	1	1,7±1,70	0	0,0±0,00	1,00	0,357
ВЖК (P 52)	3	5,1 ±2,89	1	1,9±1,91	0,92	0,383
Неонатальная желтуха обусловленная чрезмерным гемолизом и др. неуточненными причинами (P 58 –P59)	24	40,7±6,45	15	28,8±6,34	1,32	0,190
Расстройства, связанные с удлинением сроком беременности и большой массой тела при рождении (P08)	0	0,0±0,00	2	3,8±2,68	1,42	0,157
ВПР (Q00-Q99)	3	5,1±2,86	1	1,9±1,91	0,92	0,383
Число случаев заболеваний всего	75	127,1±7,71	35	69,2±6,46	5,76***	0,0001

Следует отметить рост почти в 2 раза общего числа заболеваний новорожденных в 1-ой группе исследования (127,1±7,71%) в сравнении с контрольной (69,2±6,46) ($p=0,0001$). Разница статистически значима.

3.2.3. Влияние ВИЧ-инфекции на клиническое течение железодефицитной анемии и частоту осложнений репродуктивной функции

Эпидемиологические аспекты распространенности ВИЧ-инфекции в г.Тольятти в динамике за 15 лет представлены в подглаве 3.1.2. К сожалению, приходится констатировать преобладание в 1,5 раза этого показателя в сравнении со среднеобластными и общероссийскими.

Нами проанализирована медицинская документация 50 женщин с ЖДА на фоне ВИЧ-инфекции. В качестве сравнения выбрана 3-я группа исследования

(n=61) женщин с ЖДА, которым была проведена программа профилактики. В основном это были женщины активного репродуктивного возраста (средний возраст составил $26,3 \pm 0,44$ года), $52,0 \pm 7,14\%$ из них были рабочие, из них с вредным стажем работы $14,0 \pm 4,96\%$, $32,0 \pm 6,66\%$ – домохозяйки (табл. 3.24).

Таблица 3.24 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по трудовой занятости

Наименование	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Рабочие	26	$52,0 \pm 7,14$	35	$57,4 \pm 6,38$	0,32	0,571
Служащие	8	$16,0 \pm 5,24$	14	$23,0 \pm 5,43$	0,84	0,361
Учащиеся	0	$0,0 \pm 0,00$	5	$8,2 \pm 3,54$	4,29*	0,038
домохозяйки	16	$32,0 \pm 6,66$	7	$11,5 \pm 4,12$	7,05**	0,008

По семейному положению $48,0 \pm 7,14\%$ состояли в гражданском браке и $14,0 \pm 4,96\%$ были не замужем, что в 3,5 раза выше, чем у беременных с ЖДА, имеющих ВИЧ отрицательный статус ($p < 0,001$) (табл.3.25).

Таблица 3.25. - Распределение беременных женщин в группах сравнения по семейному положению

Семейное положение	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
замужем	19	$38,0 \pm 6,93$	45	$73,8 \pm 5,68$	14,40***	0,0001
незамужем	7	$14,0 \pm 4,96$	8	$13,1 \pm 4,36$	0,02	0,892
гражданский брак	24	$48,0 \pm 7,14$	8	$13,1 \pm 4,36$	16,30***	0,0001

Во 2-ой группе вредные привычки установлены у 29 беременных ($58,0 \pm 7,05\%$), из них 50% – курение, 6% – употребление наркотиков и 2% – злоупотребление алкогольных напитков. Наличие вредных привычек констатировано только у $14,8 \pm 4,58\%$ женщин с ВИЧ отрицательным статусом с ЖДА ($p < 0,001$) (табл. 3.26).

Таблица 3.26 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по вредным привычкам

Наименование	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Вредные привычки	29	58,0±7,05	9	14,8±4,58	22,82***	0,0001
курение	25	50,0±7,14	9	14,8±4,58	16,06***	0,0001
алкоголь	1	2,0±2,00	0	0,0±0,00	1,23	0,267
наркотики	3	6,0±3,39	0	0,0±0,00	3,76	0,052

Из экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание статистически значимое преобладание у ВИЧ-инфицированных беременных с ЖДА заболеваний ЖКТ, вирусных гепатитов, в том числе гепатита С (таблицы 3.27 и 3.28).

Таблица 3.27 - Распределение беременных женщин в группах сравнения по экстрагенитальной заболеваемости до беременности

Шифры по МКБ-10	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Всего (заболеваний)	59	118,0±6,58	21	32,8±6,01	97,24***	0,0001
Болезни мочеполовой системы (N 10- 11.1: N 30)	2	4,0±2,80	8	13,1±4,36	2,78	0,095
Болезни органов пищеварения (K 20-31)	14	28,0±6,41	3	4,9±2,79	11,29***	0,001
Вирусные гепатиты (B 18)	27	54,0±7,12	4	6,6±3,21	30,73***	0,0001
Острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (J00-J06)	4	8,0±3,88	0	0,0±0,00	5,06*	0,024
Хронические болезни нижних дыхательных путей (J40-J47)	3	6,0±3,39	1	1,6±1,62	1,50	0,220

Продолжение таблицы 3.27.

Другие болезни верхних дыхательных путей (J31; J34-J35; J39)	4	8,0±3,88	3	4,9±2,79	0,44	0,506
Болезни системы кровообращения (I10-15.9)	2	4,0±2,80	0	0,0±0,00	2,48	0,115
Ожирение (E 66)	3	6,0±3,36	2	3,3±2,29	0,47	0,492

Таблица 3.28 - Частота вирусных гепатитов в группах сравнения

Наименование	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
есть	27	54,0±7,12	4	6,6±3,21	30,73***	0,0001
Из них;						
Гепатит А	1	2,0±2,00	0	0,0±0,00	1,23	0,267
Гепатит В	6	12,0±4,64	2	3,3±2,31	3,13	0,077
Гепатит С	27	54,0±7,12	2	3,3±2,31	36,63***	0,0001

Из особенностей акушерского анамнеза обращает на себя внимание высокий процент искусственных абортов – 56,0±0,16%, против 34,4±6,24% в группе сравнения (p=0,023). На учет по беременности в женскую консультацию женщины с положительным ВИЧ-статусом встали в сроке 12,4±0,93 недели беременности, т.е. после 12 недель, 52% из них не получали догестационной и переконцепционной подготовки. Соответственно до наступления беременности ВИЧ-инфекция была выявлена только в 28 наблюдениях (56,0±7,09%). При взятии на учет во время данной беременности, кроме ЖДА, у женщин с положительным ВИЧ статусом выявлены заболевания ЖКТ в 52,0±7,14% против 6,6±3,21% в (p=0,0001), причем преимущественно заболевания печени – 50,0±7,14%. Что касается ЖДА, то у 16 беременных, а это 32,0±6,6%, она была выявлена при взятии на учет, во II триместре уже 84,0±5,24% женщин имели клинико-лабораторные подтверждения ЖДА. По степени тяжести в 84% это была анемия легкой степени, в 14% – средней степени тяжести и в 2% – тяжелой. По сравнению с женщинами,

имеющими отрицательный ВИЧ-статус, во 2-ой группе исследования 62% женщин жаловались на слабость, 32% – на плохой сон и снижение работоспособности, у 50% женщин отмечалась бледность кожных покровов и в 16% – снижение артериального давления (АД) против 45,9%; 23%; 37,7% и 14,8% соответственно в группе без ВИЧ-инфекции. Что касается гематологических показателей, то в динамике у беременных с ВИЧ-инфекцией и ЖДА отмечается снижение количества эритроцитов с $3,9 \pm 0,05$ до $3,4 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – с $113,8 \pm 1,61 г/л$ до $103,9 \pm 1,57 г/л$ по триместрам беременности, несмотря на проводимое лечение. Кроме того, констатировано снижение сывороточного железа до $10,6 \pm 0,9$ мкг/дл, повышение АЛТ до $27,0 \pm 3,54$ МЕ/л, АСТ – до $26,0 \pm 3,09$ МЕ/л, щелочной фосфатазы – до $226,7 \pm 10,28$ МЕ/л, что свидетельствует об энзимологических нарушениях функции печени.

Из осложнений данной беременности статистически значимые различия в сравниваемых группах имеют частота угрозы прерывания беременности – $37,7 \pm 5,3\%$ в 3-ей исследуемой группе, $56,0 \pm 7,0\%$ во 2-ой исследуемой группе ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,0001$), и ХПН – $16,4 \pm 4,78\%$ в 3-ей исследуемой группе и $44,0 \pm 7,02\%$ во 2-ой исследуемой группе ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,0001$) (табл.3.29).

Таблица 3.29 - Частота осложнений данной беременности в группах сравнения

Шифр по МКБ-10	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Осложнений всего	68	$136,0 \pm 9,8$	52	$85,2 \pm 4,57$	4,7***	0,0001
Угроза прерывания беременности (O02; O20)	28	$56,0 \pm 7,0$	23	$37,7 \pm 5,3$	3,4***	0,0001
Рвота беременных (O21)	0	$0,0 \pm 0,00$	3	$4,9 \pm 2,79$	2,53	0,112
Отеки, протеинурия, гипертензия, преэклампсия (O12-O 14)	16	$32,0 \pm 6,5$	12	$19,7 \pm 5,4$	1,5	0,07
Инфекция мочеполовых путей при беременности (O23)	2	$4,0 \pm 2,80$	4	$6,6 \pm 3,21$	0,35	0,553
Плацентарные нарушения (O43)	22	$44,0 \pm 7,02$	10	$16,4 \pm 4,78$	3,20***	0,0001

Осложнений беременности было статистически значимо больше во 2-ой группе исследования ($136,0 \pm 9,8\%$) в сравнении с 3-ей группой ($85,2 \pm 4,57\%$) ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,0001$).

Из осложнений родового акта (табл.3.30) следует отметить рост ЖДА средней и тяжелой степени, преждевременного разрыва плодных оболочек, аномалий родовой деятельности, родового травматизма у женщин с положительным ВИЧ-статусом в сравнении с группой без ВИЧ-инфекции.

Таблица 3.30 - Частота акушерской патологии, осложнившей течение родов у беременных с ВИЧ-инфекцией и в группе сравнения

Шифр по МКБ-10	2-я исследуемая группа (n=50)		3-я исследуемая группа (n=61)		Статистическая значимость (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Преэклампсия (O13-O14)	4	$8,0 \pm 3,88$	3	$4,9 \pm 2,79$	0,44	0,506
ЖДА лег.степени (O99.0)	42	$84,0 \pm 5,24$	60	$98,4 \pm 1,62$	7,61	0,006
ЖДА сред.степени (O99.0)	7	$14,0 \pm 4,96$	1	$1,6 \pm 1,62$	6,28*	0,012
ЖДА тяжелой степени (O99.0)	1	$2,0 \pm 2,00$	0	$0,0 \pm 0,00$	1,23	0,267
Преждевременная отслойка плаценты (ПОНРП) (O45)	1	$2,0 \pm 2,00$	2	$3,3 \pm 2,31$	0,17	0,679
Преждевременный разрыв плодных оболочек (O42)	20	$40,0 \pm 7,00$	3	$4,9 \pm 2,79$	20,59***	0,0001
Аномалия родовой деятельности (O62)	4	$8,0 \pm 3,88$	0	$0,0 \pm 0,00$	5,06*	0,024
Родовый травматизм матери (O70-O71)	22	$44,0 \pm 7,09$	9	$14,8 \pm 4,58$	11,68***	0,001
Кровотечения в родах, в раннем послеродовом периоде (O44;O72; O45)	1	$2,0 \pm 2,00$	1	$1,6 \pm 1,62$	0,02	0,887

Частота гипотрофии плода почти в 10 раз выше в группе ВИЧ+ЖДА: $40,0 \pm 7,0\%$ против $1,7 \pm 1,70\%$ в сравниваемой группе ($\chi^2 = 25,39$; $p = 0,0001$), а частота хронической гипоксии выше в 3 раза: $10,0 \pm 4,29\%$ - во 2-ой группе, против $3,3 \pm 2,3\%$ в 3-ей группе сравнения ($p < 0,05$).

Таким образом, выявленные особенности течения ЖДА при ВИЧ-инфекции потребуют разработки индивидуальной программы профилактики.

3.2.4. Клинические подходы к прогнозированию патологического процесса на примере риска развития анемии беременных

Нами была проанализирована первичная медицинская документация беременных женщин в г. Тольятти: 221 «Индивидуальная карта беременной и родильницы» (Форма 111/у утвержденная МЗ СССР от 04.10.1980 г. №1030), 221 «История родов» (Форма 096/у утвержденная МЗ СССР от 04.10.1980 г. №1030), 221 «Истории развития новорожденного» (Форма 097/у утвержденная МЗ СССР от 04.10.1980 г. № 1030). В процессе исследования было сформировано 2 группы наблюдения: 1 группа - 170 беременных с установленным диагнозом: «Анемия беременных» и 2 группа - 51 беременная женщина без анемии (контрольная группа).

С целью оптимизации альтернативной диагностики и своевременного проведения мероприятий первичной профилактики и раннего выявления анемии у беременных мы предлагаем методику отбора в группу риска по этиологическим факторам [Буштуева К.А., 1979; Волошин Г.Я., 2000] с дальнейшей разработкой алгоритма прогнозирования риска развития патологического процесса, основанного на «неоднородной последовательной процедуре распознавания образов А.Вальда» (НППР), адаптированной для медицинских целей А.А.Генкиным и Е.В. Гублером [Генкин А.А., 1970; Гублер Е.В., 1978].

Разработка прогностической таблицы проводилась в несколько этапов:

- 1) отбор диагностических признаков;
- 2) расчет вероятности риска развития патологического процесса на основе формулы Байеса;
- 3) расчет диагностического коэффициента;
- 4) расчет информативности признаков по С.Кульбаку;
- 5) неоднородная последовательная процедура распознавания А.Вальда:
 - проверки статистической гипотезы;
 - расчет порога принятия решения;
 - интерпретация результатов;

б) оценка эффективности прогнозирования риска развития патологии, основанная на принципах доказательной медицины.

Отбор диагностических признаков. Список факторов рисков и их градаций формировался на основе опубликованных материалов в научной литературе и параметров объективных и инструментальных методов обследований групп. Определяется статистическая значимость различий фактора риска с помощью функций параметрической и непараметрической статистики при вероятности безошибочного прогноза 95% и более. Оценка статистической значимости патогенетических факторов риска оценивали с помощью критерия достоверности Стьюдента для параметрических и критерия $\chi^2 = 3,84$ и более для непараметрических показателей [Углова М.В., 1982; Гланц С., 1998; Флетчер Р., 1998; Гринхальх Т., 2006; Ланг Т.А., 2011].

Расчет вероятности риска развития патологического процесса на основе формулы Байеса. В результате проведенного сравнительного анализа показателей в группах сравнения у беременных с анемией и без неё выявляются статистически значимые отличия частоты анамнестических и клинико-лабораторных характеристик. Из исходной системы признаков часть признаков с недостаточной статистической значимостью отбрасывается, а для выбранных признаков рассчитываются диагностические коэффициенты (ДК) и их информативность.

Расчет диагностического коэффициента. Для выбранных информативных характеристик были рассчитаны диагностические коэффициенты (ДК), показывающие во сколько раз вероятность анемии у беременной выше в основной группе в сравнении с контрольной. Диагностические коэффициенты (ДК) риска развития анемии во время беременности и весовые коэффициенты представлены в таблице 3.31.

Таблица 3.31 - Прогностическая таблица риска развития анемии беременной

№ п\п	Негативно влияющие факторы	ДК, баллы	Благоприятно влияющие факторы	ДК, баллы
1.	<i>Вредные условия труда</i>			
	2-3 года более 4 лет	12 14	- до 1 года	-4

2.	<i>Периконцепционная подготовка</i>			
	не проводилась	8	проводилась	-3
3.	<i>ВИЧ-статус</i>			
	положительный	12	отрицательный	-2
4.	<i>Характер менструальной функции</i>			
	гиперполименорея	9	олигоменорея	-11
5.	<i>Прием ВМК во время беременности</i>			
	нет	10	да	-2
6.	<i>Гидро- и физиолечение во время беременности</i>			
	не проводилось	3	ГБО	-8
			акваэробика, бассейн	-7
			водно-иммизионная компрес- сия	-2
			кислородные коктейли	-1
7.	<i>Прием фолиевой кислоты во время беременности</i>			
	нет	7	да	-2
8.	<i>Социальный статус</i>			
	учащиеся	5	служащие	-4
	рабочие	3		
	домохозяйки	1		
9.	<i>ЭГП до беременности</i>			
	анемия	8	нет	-3
	заболевания ЖКТ	4		
	заболевания МВП	3		
	вирусные инфекции	2		
	заболевания легких	2		
10.	<i>Вирусный гепатит в анамнезе</i>			
	да	6	нет	-1
11.	<i>Вредные привычки</i>			
	да (алкоголь, курение, наркотики)	5	нет	-1
12.	<i>Аборты в анамнезе</i>			
	1 аборт	3	нет	-1
	2 и более	5		
13.	<i>Возраст вступления в брак</i>			
	до 18 лет	3	после 18 лет	-1
14.	<i>Явка на учет по беременности</i>			
	после 12 недель бе- ременности	6	до 12 недель беременности	-1
15.	<i>Семейное положение</i>			
	незамужем	3	Замужем	-1
	гражданский брак	2		

Данные анализируемых признаков разделили на усугубляющие прогноз или на снижающие риск развития анемии.

Расчет информативности признаков по Кульбаку. Данные анализируемых признаков, усугубляющие прогноз и снижающие риск развития патологии, перечислены по степени убывания информативности (таблица 3.32 и рисунок 3.1). Это позволяет визуально определить приоритетные факторы риска развития патологии, на которые необходимо воздействовать с целью снижения их влияния на развитие патологического процесса в организме.

Таблица 3.32 - Таблица факторов риска развития анемии беременных

Факторы риска, усугубляющие риск развития анемии беременных	J	Факторы риска, снижающие риск развития анемии беременных
Вредные условия труда более 2 лет	5,34	Вредные условия труда до 1 года
Отсутствие периконцепционной подготовки к беременности	2,30	Периконцепционная подготовка к беременности
ВИЧ-статус положительный	2,03	ВИЧ-статус отрицательный
Гиперполименорея в анамнезе	1,57	Нормальный менструальный цикл
Отсутствие приема ВМК во время беременности	1,97	Прием ВМК во время беременности
Отсутствие гидро-/ физиотерапии, санаторно-курортного лечения	1,49	Наличие гидро-/физиотерапии, санаторно-курортного лечения
Отсутствие приема фолиевой кислоты во время беременности	1,40	Регулярный прием фолиевой кислоты во время беременности
Социальный статус (учащиеся, рабочие, домохозяйки)	1,30	Социальный статус - служащие
Наличие ЭГЗ до беременности	1,05	Отсутствие ЭГЗ до беременности
Вирусный гепатит в анамнезе	0,72	Отсутствие вирусного гепатита в анамнезе
Наличие вредных привычек	0,70	Отсутствие вредных привычек
Наличие аборт в анамнезе	0,58	Отсутствие абортов в анамнезе
Возраст вступления в брак до 18 лет	0,44	Возраст вступления в брак после 18 лет
Поздняя явка на учет по беременности - после 12 недель беременности	0,43	Ранняя явка на учет по беременности - до 12 недель беременности
Незамужние	0,36	Замужние

При этом оценка статистической значимости признаков показала, что наиболее информативными были поведенческие и социальные характеристики,

такие как длительность вредного стажа (более 2 лет) ($J=5,34$), отсутствие периконцепционной подготовки ($J=2,30$), наличие ВИЧ-инфекции ($J=2,03$), гиперполименорея в анамнезе ($J=1,57$), социальный статус с низким доходом (учащиеся, рабочие, домохозяйки) ($J=1,30$), наличие ЭГЗ до беременности ($J=1,07$).

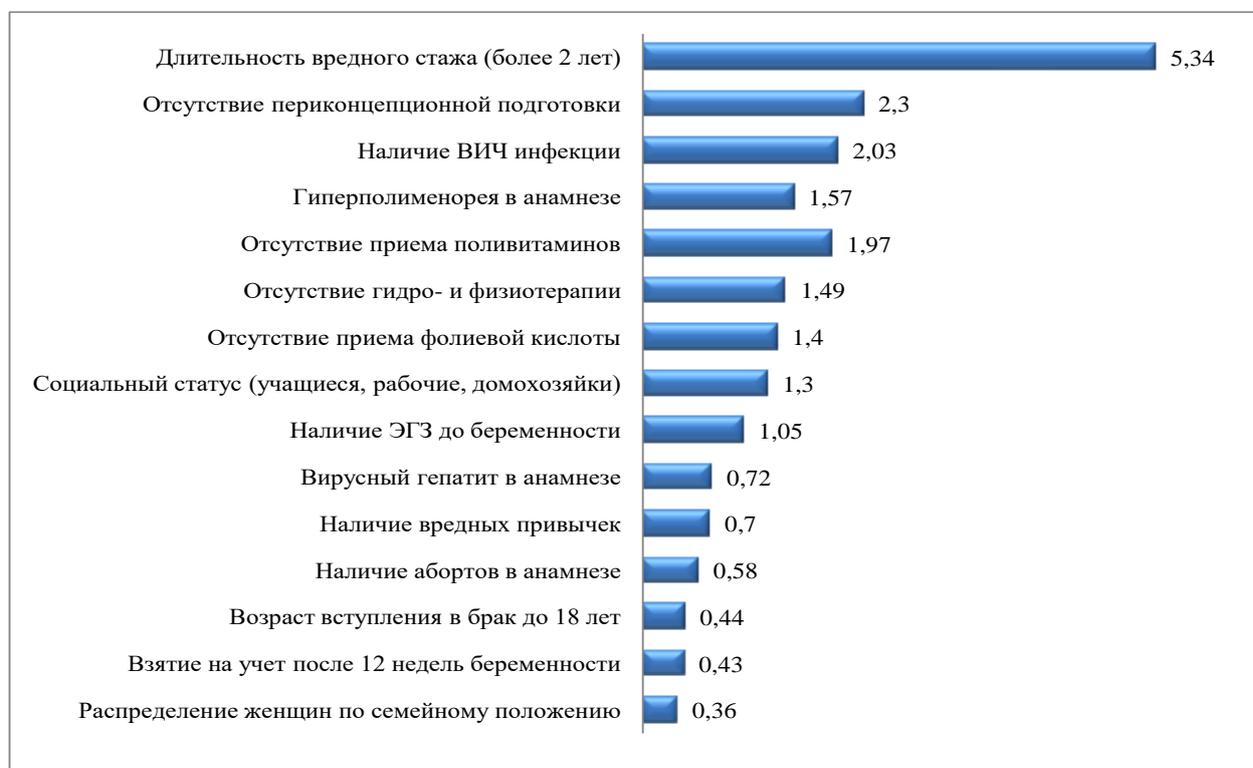


Рисунок 3.16 - Информативность анамнестических характеристик и клинико-лабораторных показателей у беременных с анемией (*Обозначения: по оси ординат – список признаков; по оси абсцисс – прогностическая информативность признака (J, усл.ед.)*)

Из рисунка 3.16 видно, что для прогнозирования риска развития анемии беременных на первом месте оказались значимыми признаки социального характера – отсутствие мотивации к материнству, вплоть до негативного отношения к будущему ребенку, отсутствие планирования и подготовки к беременности, а также отсутствие навыков здорового образа жизни, сниженных семейных ценностей, вплоть до сексуальной распущенности, наличие вредных привычек.

Неоднородная последовательная процедура распознавания А.Вальда. Апробация прогностической таблицы проводилась на всей исследуемой группе - 221 женщина. Среднее значение суммы баллов по риску анемии беременных у женщин контрольной группы составило $12,8 \pm 3,4$ балла, а у женщин с анемией –

33,1± 3,8 баллов ($p=0,0001$). Прогностическая таблица достоверно доказывает, что сумма баллов в группе с анемией выше, чем в контрольной (табл. 3.33).

Таблица 3.33 - Результаты испытания прогностической таблицы

Испытуемая группа	n	Ср. значение (\bar{X})	Станд. отклон. (δ)	Стандартная ошибка (m)	2 σ	V	t	min	max
С Анемией	170	33,1	22,84	1,75	45,7	69	21,17	-12,6	78,8
Без анемии	51	-12,8	9,14	1,28	18,3	-71		-31,1	5,5

Результаты распределения суммарного риска в обеих группах представлены на рисунке 3.17.

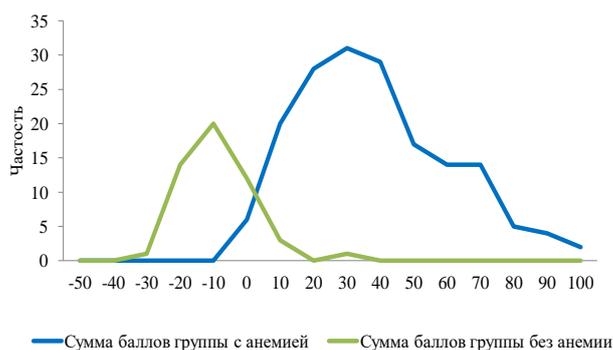


Рисунок 3.17 - Результаты распределения суммарного риска анемии беременной в обеих группах. (Обозначения: по оси абсцисс – Суммарный диагностический коэффициент в баллах; по оси ординат – доля женщин в %)

Где по оси абсцисс указывается суммарный диагностический коэффициент в баллах; по оси ординат доля встречаемости в %. На основе полученных результатов нами был сделан вывод о статистической значимости различий в группах.

Проверки статистической гипотезы. Нами были рассчитаны допустимые уровни ошибок первого и второго рода, учитывая численность исследуемых

групп (табл. 3.34).

Таблица 3.34 - Допустимые уровни ошибок

Группа наблюдения	Количество допустимых ошибок		Всего наблюдений
	Опасных (1%)	Неопасных (10%)	
С анемией	2	17	170
Без анемии	1	5	51

Анализ результатов испытания прогностической таблицы с АБ при принятии допустимого уровня ошибок первого рода α (опасных) равных или меньше 1% ($170/100 \cdot 1 = 1,7 \approx 2$), ошибок второго рода β (гипердиагностика) – 10% ($170 / 100 \cdot 10 = 17$) представлен ниже. Были проверены уровни ошибок первого и второго рода на ретроспективном материале (формулы 5 и 6):

- априорных вероятностей ложноположительной идентификации состояния

$$\alpha = \frac{b}{b+d} = 14,45 \quad (5)$$

где α – ошибка первого рода ;

- априорных вероятностей ложноотрицательной идентификации состояния

$$\beta = \frac{c}{a+c} = 1,18 \quad (6)$$

где β - ошибка второго рода .

Расчет порога принятия решения. В результате проведенного сравнительного анализа было выделено 19 факторов риска развития анемии, информативность которых была выше 0,3. Выбор количества факторов в диагностической таблице базировался на расчете основных показателей эффективности скрининговых программ и подборе факторов с наивысшими показателями чувствительности, специфичности, индекса точности, отношения правдоподобия положительного результата (ОППР), отношения правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) (табл. 3.35). После проведения расчета показателей эффективности диагностической таблицы были исключены менее информативные факторы. Поэтому в прогностическую таблицу было включено 15 факторов риска.

Таблица 3.35 - Расчетные показатели эффективности диагностической таблицы при различном количестве факторов риска

Показатели эффективности диагностической таблицы	Формула расчета показателя	Количество факторов в прогностической таблице			
		17	16	15	14
Чувствительность (sensitivity)	$a/(a+c)$	0,91	0,91	0,90	0,89
Специфичность (specificity)	$d/(b+d)$	0,94	0,94	0,94	0,94
Индекс точности (accuracy)	$(a+d)/(a+b+c+d)$	0,91	0,91	0,91	0,90
Отношение правдоподобия положительного результата ОППР (likelihood ratio of a positive test)	Чувствительность / (1-специфичность)	15,30	15,30	15,30	15,42
Отношение правдоподобия отрицательного результата ОПОР (likelihood ratio of a negative test)	(1-чувствительность) / специфичность	0,11	0,11	0,11	0,11

Более наглядно эффективность прогностической таблицы отражает рисунок 3.18.

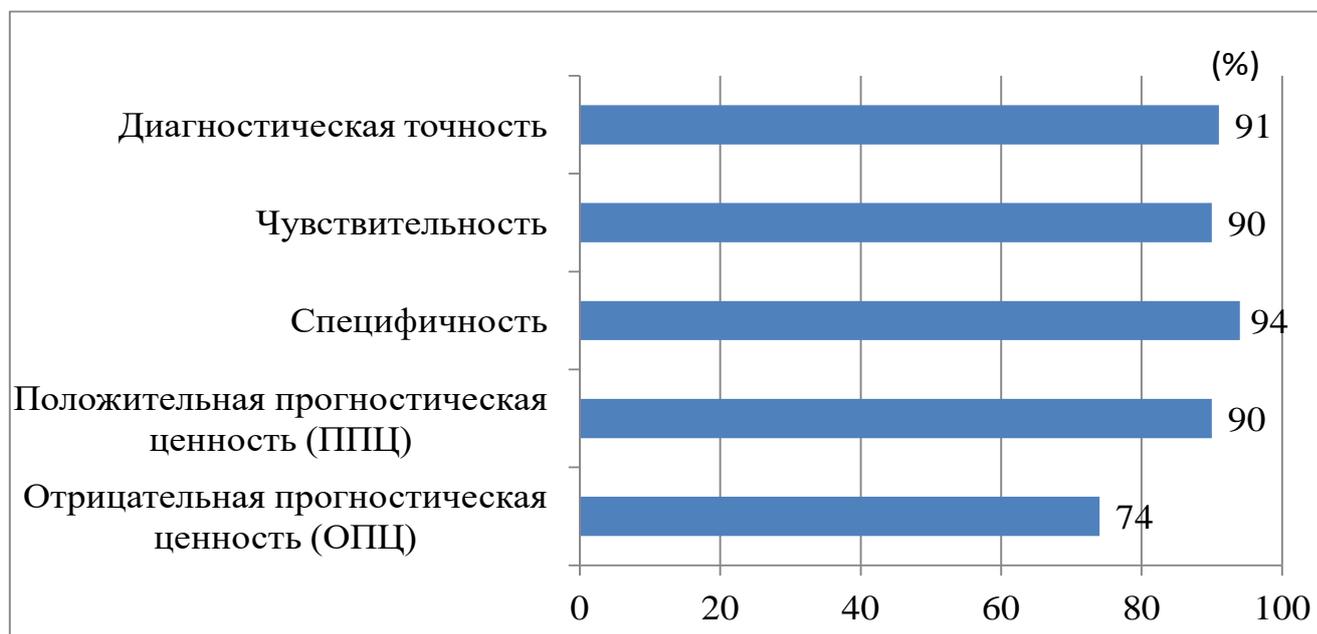


Рисунок 3.18 - Прогностические параметры диагностической таблицы определения риска развития анемии беременных (%)

Неотъемлемой частью оценки диагностических тестов являются исследования, посвященные их точности, самыми информативными из которых являются метод логистической регрессии и ROC-анализ. Проводилась оценка средствами

непараметрической статистики и анализом качественных данных с определением медианы, доверительного интервала (ДИ) с вероятностью 95% и δ -отклонений от среднего значения (табл. 3.36). Для наглядной демонстрации диагностической и прогностической ценности был использован математический метод ROC-анализа, использовалась надстройка – статистическая программа «XlStat 2014.3.14» для приложения Microsoft Excel.

Таблица 3.36 - Результаты оценки применения диагностических тестов.

Результаты оценки	Исследуемая группа с анемией	Исследуемая группа без анемии	Разность
Медиана	31	-13	44
Нижний ДИ 95%	28	-17	39
Верхний ДИ 95%	36	-10	50
Нижнее отклонение	3	4	5
Верхнее отклонение	5	3	6

Характеристическая кривая диагностического теста находится достаточно «высоко» в указанных координатах. Чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели (рис.3.19).

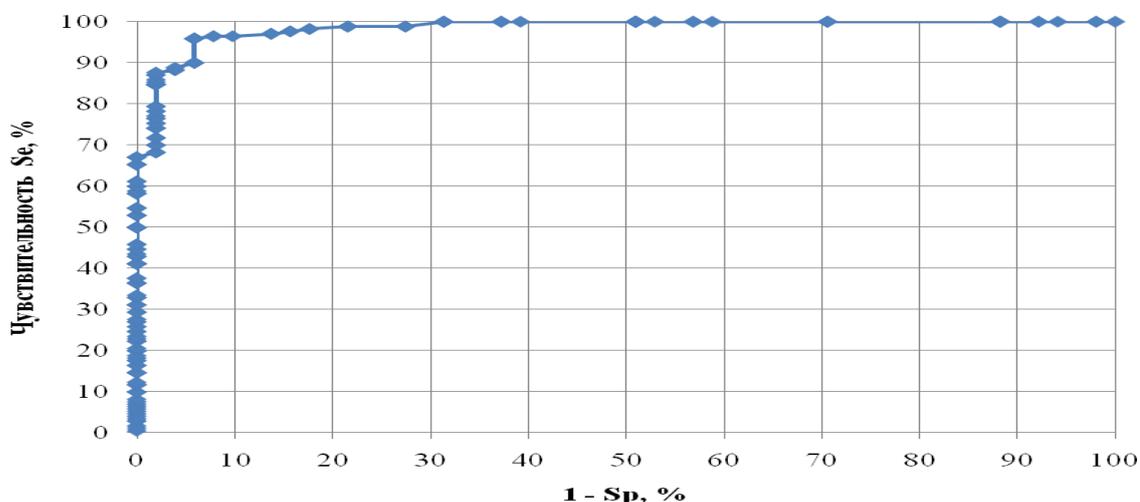


Рисунок 3.19 - Графическое изображение внутреннего несоответствия чувствительности и специфичности.

Поиск порога принятия решения по таблице риска проводился с помощью ROC-анализа, который показал, что значение шкалы «2 балла» обладало наилучшими показателями прогностической чувствительности – 95,9% и специфичности – 94,1% для предсказания развития анемии у беременных.

При ROC-анализе решающее правило: сумма баллов больше или равна порогу «2 балла». У больных с ≥ 2 баллов по таблице риска развития анемии у беременных неблагоприятные события происходили достоверно чаще. Показатель площади под кривой AUC (Area Under Curve) составил $0,984 \pm 0,007$ (вероятность $p < 0,046$). При AUC=0,90-1,0 качество модели признавалось отличным.

Для количественного сравнения AUC ROC рассчитывался Z-критерий (J. Hanley, 1983), который составил 10,356 (вероятность $p < 0,001$). Z-критерий более 1,96 свидетельствует о том, что различия между площадями под характеристической кривой статистически значимы.

Интерпретация результатов. Интерпретация результатов представлена на примере 2 женщин, имеющих диаметрально противоположное отношение к своему образу жизни и серьезности отношения к репродуктивному здоровью.

Для прогнозирования риска развития анемии у беременной проведена следующая процедура:

- суммировать ДК анализируемых признаков, включенных в диагностическую таблицу, начиная с более высокой информативности;
- сравнить полученное значение суммы ДК с принятым порогом принятия решения равному «2 балла»;
- сделать диагностическое заключение о наличии или отсутствии вероятности развития у женщины данной патологии.

В качестве иллюстрации приводим 2 **клинических примера:**

Беременная А. 22 лет, рабочая, состоит в гражданском браке. Курит до 1 пачки в день. Из анамнеза: ВИЧ-статус положительный, гепатит С. Воспаление легких. Дефицит массы тела.

Акушерско-гинекологический анамнез: Менархе с 13 лет. Половая жизнь с 16 лет, имела несколько половых партнеров. Контрацепция - Coitus interruptus. Эрозия шейки матки – нелеченная, кандиломатоз и бактериальный вагиноз хламидийной этиологии. В анамнезе 3 аборта. Роды ожидаемые первые. Встала на учет по беременности в 12 недель. Догестационная подготовка не проводилась. Рекомендации врача выполняла не в полном объеме (не регулярное прием лекар-

ственных препаратов, посещение врача акушера-гинеколога и СПИД-центра). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности в 18 и 30 недель, лечение получала амбулаторно. Отеки, вызванные беременностью (отеки стоп и голеней). Чрезмерное увеличение веса при беременности. Железодефицитная анемия легкой степени установлена с 15 недель беременности. Лечение: витаминно-минеральный комплекс в течение 30 дней, фолиевая кислота по 400 мкг до 14 недель беременности, препараты железа 168 дней, дезагреганты, физиотерапия.

Исход беременности: Роды срочные в 40-41 нед. Отеки, вызванные беременностью. Чрезмерное увеличение веса при беременности. Хроническая фетоплацентарная недостаточность, компенсированная. Признаки внутриутробной гипоксии плода. Раннее излитие околоплодных вод. Разрыв шейки матки. Эпизиотомия, эпизиоррафия. Гестационный пиелонефрит. ВИЧ-инфекция, 3 ст. Выписана на 5 сутки. Масса плода при рождении 2770 г. Длина – 51 см. Грудного кормления – не проводилось.

Сумма ДК=88 баллам, что значительно превышает принятый порог принятия решения «2». У данной пациентки с высокой вероятностью прогнозируется риск развития анемии. Что подтвердилось осложненным течением беременности и исходов родов.

Беременная Б. 27 лет, служащая, состоит в зарегистрированном браке с 25 лет. Вредных привычек не имеет. Соматический анамнез не отягощен.

Акушерско-гинекологический анамнез: Менархе с 12 лет. Половая жизнь с 25 лет в браке. Контрацепция - Coitus interruptus, condom. В анамнезе ретенционная киста яичника, амбулаторное лечение. Беременность первая, желанная, планируемая. Роды первые. Встала на учет по беременности в сроке 8-9 недель. Догестационная подготовка проводилась (витаминотерапия и фолиевая кислота). Беременность протекала на фоне угрозы прерывания беременности в 11 недель (после психологического стресса), лечение получала стационарно. В 36 недель беременности – отеки, вызванные беременностью (отеки на голенях). Во время беременности принимала энтеросорбенты и дезагреганты.

Исход беременности: Роды срочные в 38-39 недель в ягодичном предлежании. Раннее излитие околоплодных вод. Отеки, вызванные беременностью. Масса плода при рождении 3160 г. Длина – 53 см. Грудное вскармливание. Выписана на 4 сутки.

Сумма ДК= -38, это меньше принятого порога «2», что свидетельствует об отсутствии риска развития анемии беременной у данной пациентки. Рекомендации в соответствии со стандартом ведения беременной без осложнений.

3.3. Эффективность комплексной программы профилактики анемии беременных с учетом специфики региона

3.3.1. Модель межведомственного и междисциплинарного взаимодействия в организации акушерско-гинекологической службы в регионе

При разработке комплексной программы профилактики анемии беременных мы опирались на научно-организационные основы развития службы родовспоможения в г. Тольятти, которая сформировалась в период 1996-2004г.г. [Филиппова Т.Ю., 2006]. Модель включает 6 этапов, представленных на рисунке 3.20.



Рисунок 3.20 - Этапы организации холистической модели охраны репродуктивного здоровья

Принципы функционирования данной модели состоят в следующем:

- этапность оказания медицинской помощи;
- межведомственный подход к охране репродуктивного здоровья и взаимодействие;

- развитие информационных технологий;
- использование системы управления качеством медицинской помощи;
- адаптация современных медико-организационных технологий к местным условиям здравоохранения;
- сохранение средств в системе.

Важным аспектом разработки программы профилактики анемии у беременных женщин явилась организационная модель, которая включала в себя групповую форму работы акушерско-терапевтического-педиатрического комплекса (АТПК) и терапевтическую помощь беременным с ЭГП [Агафонова О.В., 2002] (рис.3.21).

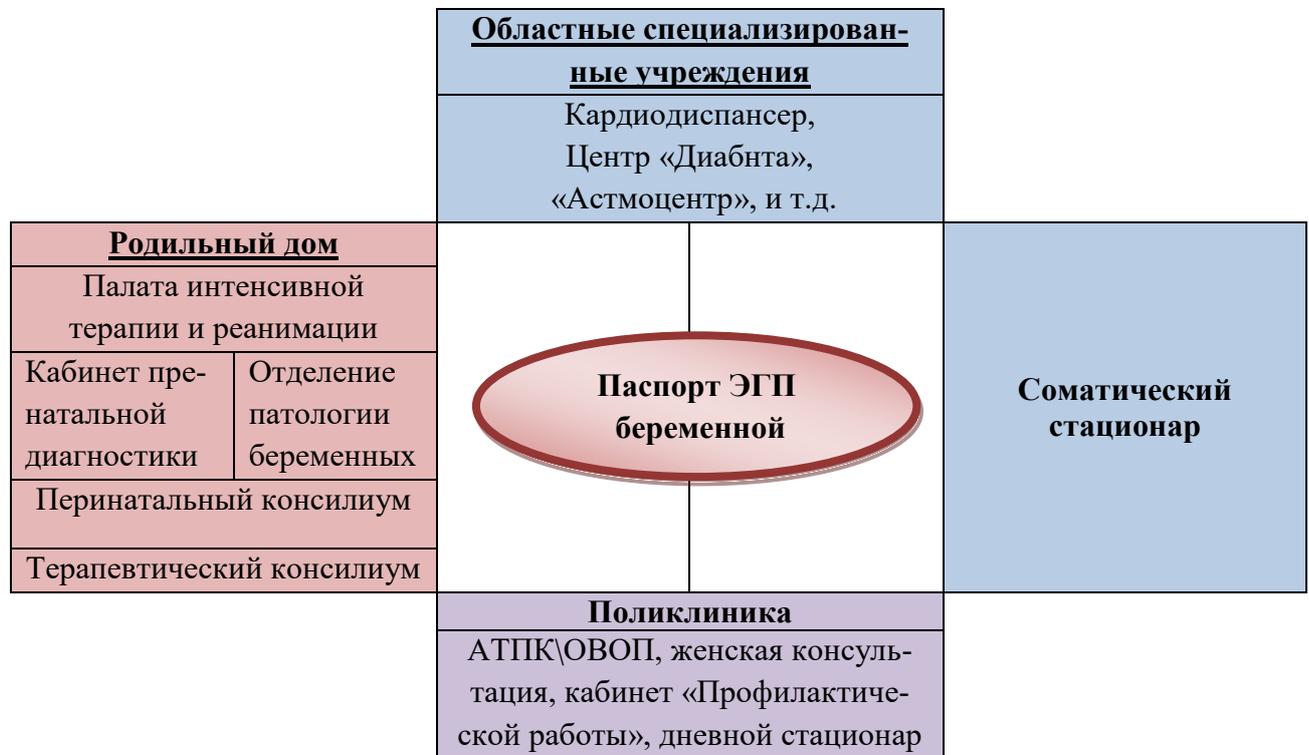


Рисунок 3.21 - Организационная модель терапевтической помощи беременным, роженицам и родильницам с экстрагенитальной патологией

Кроме того, с учетом реструктуризации здравоохранения нельзя не учитывать тесное межведомственное взаимодействие с социальными службами, Центром СПИД, Самарским областным кардиодиспансером, Самарской областной клинической больницей, клиниками Самарского государственного медицинского университета и т.д. (рис. 3.22).

Следует особо отметить роль Межрайонного перинатального центра (МПЦ), созданного в 2007г. на базе многопрофильного стационара ГБУЗ СО «ТГКБ №5». Мощность Центра определялась с учетом существующей инфраструктуры здравоохранения города и прикрепленного региона обслуживания, демографических показателей и показателей заболеваемости женского и детского населения района обслуживания: г.о. Тольятти, г.о. Жигулевск, г.о. Сызрань, г.о. Октябрьск, Ставропольский, Шигонский и Сызранский районы области.

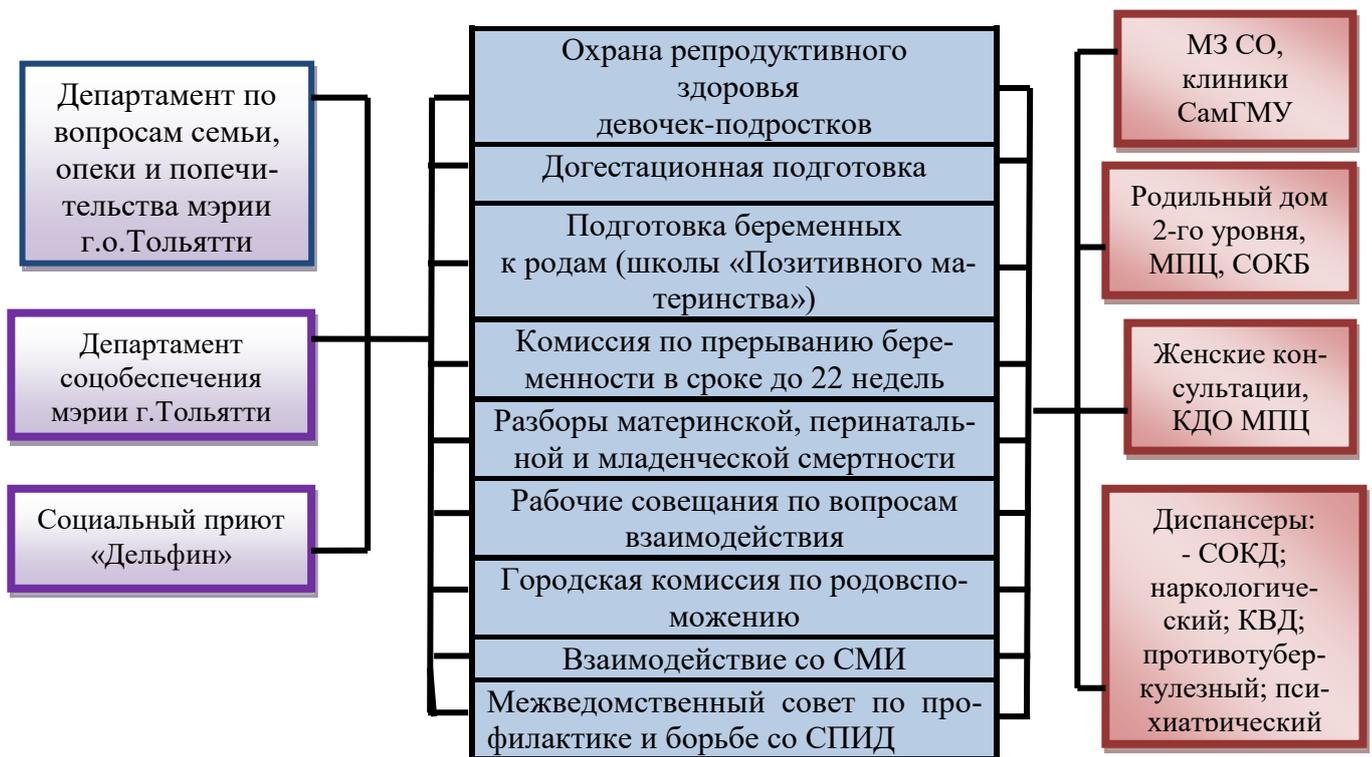


Рисунок 3.22 - Дизайн межведомственного взаимодействия органов управления, учреждений здравоохранения и службы семьи

Для открытия МПЦ на базе ГБУЗ СО «ТГКБ №5» имелись все организационные и медицинские предпосылки: крупное многопрофильное ЛПУ с хорошей службой интенсивной терапии и реанимации, наличием практически всех медицинских специальностей, развернутым на 200 коек акушерским стационаром (в 2006г. – 4500 родов в год, 7500 госпитализаций, в 2014г. – 7350 родов в год, 12000 госпитализаций), где есть послеродовые палаты совместного пребывания матери и ребенка и индивидуальные родовые залы, с 1988 г. на 6 коек открыто отделение реанимации новорожденных, а с 1996 г. – на 12 коек. Впервые в Самарской обла-

сти в 1996 г. на базе ГБУЗ СО «ТГКБ №5» открыто отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для беременных, рожениц и родильниц на 6 ко-ек. Имеются отделения второго этапа выхаживания новорожденных (отделение патологии новорожденных и отделение выхаживания недоношенных), круглосуточная экстренная клиничко-диагностическая база (клиничко-биохимическая, бактериологическая, иммунологическая лаборатории, УЗИ, СКТ, МРТ), внедрены современные методики оказания помощи беременным, роженицам и новорожденным, что было оценено ВОЗ/ЮНИСЕФ: роддому в 2002 г. присвоено звание «Больница, доброжелательная к ребенку».

В структуру МПЦ входят: консультативно- диагностическое отделение (КДО) (поликлиника) с отделением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), акушерский, педиатрический стационары, гинекологическое, клиничко-диагностическое, административно- хозяйственное отделения, организационно-методический отдел (рис.3.23).

При создании МПЦ ставились следующие задачи:

- выхаживание новорожденных с низкой массой тела (НМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ);
- оказание квалифицированной помощи женщинам с нарушениями репродуктивной функции путем применения современных вспомогательных репродуктивных технологий;
- централизация оказания помощи беременным с осложненным течением беременности, женщинам из групп высокого риска по развитию акушерских осложнений и ЭГП;
- внедрение современных методик генетической диагностики на преимплантационном, пренатальном и постнатальном этапах, внедрение методик генной терапии отдельных заболеваний;
- создание базы данных женщин и детей, получавших помощь в Перинатальном центре, составление индивидуальных прогностических алгоритмов и стандартов дальнейшего оказания помощи, активная работа отделения катамнеза;
- сохранение репродуктивного здоровья женщины, снижение уровня общей

заболеваемости новорожденных и детей;

– снижения материнской, младенческой и перинатальной смертности.

Межрайонный перинатальный центр – это не только улучшение материально-технической базы родильного дома, но и объединение многих служб: акушерских, неонатологических, реанимационных (как взрослых, так и детских), репродуктологических, медико-генетических, клинико-диагностических и многих других.



Рисунок 3.23 - Структура Межрайонного перинатального центра

Центр оказывает специализированную консультативно-диагностическую, лечебную и реабилитационную помощь беременным женщинам, роженицам, родильницам высокого риска с акушерской и экстрагенитальной патологией, новорожденным детям, детям раннего возраста, а также супружеским парам с нарушением репродуктивной функции на основе использования современных профилактических и лечебно – диагностических технологий.

С 2010 г. на базе консультативно-диагностического отделения (КДО) МПЦ

была открыта лаборатория экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), сделавшая доступным данный вид лечения супружеских пар, страдающих бесплодием, населению города и близлежащих территорий.

Учитывая изменившуюся юридическую ситуацию, широкое внедрение принципов доказательной медицины в повседневную практику лечебного и диагностического процессов, изменения информационного пространства, структуры госпитализируемых пациенток в сторону увеличения патологии, с 2011г. на базе МПЦ открыто приемно-диагностическое отделение, работающее по принципу стационара одного дня, где по результатам проведенных диагностических обследований, через «отсеивание» лишнего, концентрируясь на главном, принимается решение о варианте дальнейшего оказания стационарной медицинской помощи. Внедрение дифференцированного подхода к госпитализации на круглосуточную койку, возможна только при тесном взаимодействии с амбулаторно-поликлиническим звеном и пациентками (Школы «Позитивного материнства»). Данная технология позволила с помощью мультифокального тестирования уже при поступлении в акушерский стационар на этапе приемного покоя эффективно осуществлять дифференцированную оценку патологических состояний при беременности, выявлять пациенток, действительно нуждающихся в круглосуточном режиме пребывания в стационаре, а также беременных, в отношении которых более эффективным будет применение стационарозамещающих технологий. Использование данной технологии позволило снизить госпитализацию на круглосуточную койку отделения патологии беременности на 28% и сэкономить 79 000 рублей.

Внедрение этой медицинской технологии позволило обогатить применение действующего приказа МЗ РФ № 572н, от 12.11.2012г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» опытом применения стационарозамещающих технологий акушерской и неонатальной помощи с позиций доказательной медицины, повысить качество оказания медицинской помощи пациенткам с тяжелым течением беременности.

Пребывание в привычных комфортных домашних условиях в сочетании с

применением стационарозамещающих технологий позволило улучшить качество жизни женщин, нуждающихся в дополнительном обследовании и амбулаторной помощи, но не нуждающихся в стационарном лечении в период беременности.

В дальнейшем для улучшения стационарной и диагностической акушерской помощи женщинам во время беременности и в родах планируется:

- ввести в структуру коек акушерского стационара диагностические койки (со своим профилем, клинико-статистической группой (КСГ) и нормативной базой);

- ввести койки пребывания беременных из отдаленных районов и желающих «...пожить в роддоме» с функциями сестринского наблюдения или пансионата;

- увеличить количество коек интенсивной терапии (со своим профилем и КСГ);

- увеличить количество коек стационара дневного пребывания.

С целью оптимизации работы МПЦ планируется перепрофилирование коек отделения патологии беременных в койки для беременных и рожениц, что позволит более гибко использовать коечный фонд.

С целью снижения частоты анемии у беременных и родильниц с 2010 г. в лаборатории МПЦ проводится исследование крови на сывороточный ферритин, а с 2013г. данный вид исследования начал проводиться и в АПУ. Для контроля за гематологическими показателями крови введено исследование ОАК в 20 недель беременности.

Данная организационная модель (МПЦ) была создана для улучшения здоровья женщин и детей, поскольку, начиная с периода подготовки к беременности, помощи в ее наступлении (при необходимости), квалифицированного ведения беременных женщин высокого риска, современных методик родовспоможения и грамотного ведения детей раннего возраста, будет достигнута цель - здоровый ребенок, являющийся залогом здоровых поколений в будущем.

3.3.2. Роль Национального проекта «Здоровье», программы «Родовый сертификат» в улучшении основных показателей службы родовспоможения на примере г. Тольятти

С 01 января 2006г. в стране реализуется приоритетный Национальный проект «Здоровье», целью которого является повышение доступности и качества медицинской помощи. В рамках проекта особое внимание уделяется развитию профилактического направления, прежде всего в области охраны материнства и детства. Важная роль в поддержке государственного и муниципального здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь женщинам в период беременности и родов, а также в послеродовом периоде, отведена программе «Родовый сертификат» (РС).

Цель внедрения РС – решение проблемы сохранения и укрепления здоровья матери и ребенка, повышение качества и доступности оказания медицинской помощи женщинам в период беременности и родов, создание условий для рождения здоровых детей. Привлечение дополнительных финансовых средств позволило акушерско-гинекологической службе улучшить материально-техническую базу и лекарственное обеспечение во время беременности и в родах, что нашло отражение в показателях акушерско-гинекологической службы.

За период 2006-2014 гг. на реализацию программы РС в Фонд социального страхования РФ было направлено 145,7 млрд руб.(рис. 3.24).

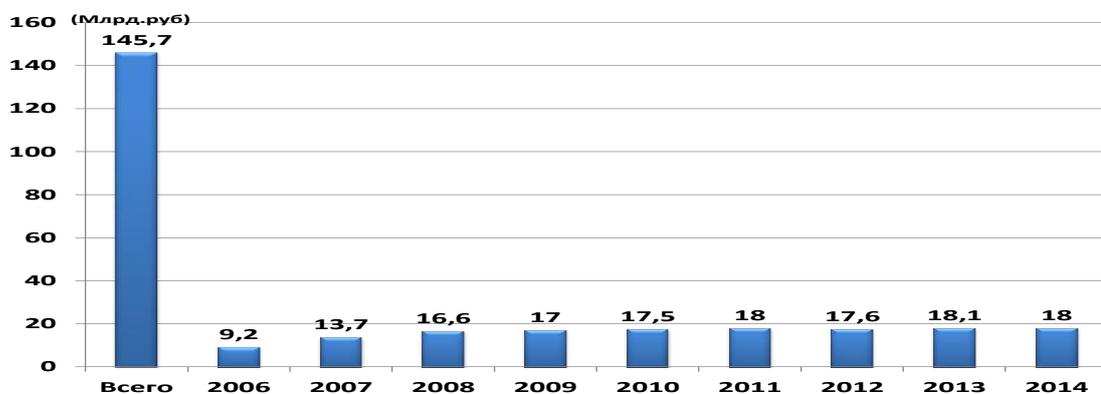


Рисунок 3.24 - Объем финансовых средств, направленных на оплату родовых сертификатов в РФ, за период 2006-2014 гг., млрд. руб.

По г.Тольятти данный показатель составил 215,1 млн рублей. С 2007 года за счет средств РС начали приобретаться медикаменты для обеспечения ими женщин в период беременности.

В г. Тольятти объем финансовых средств, направленных на оплату родовых сертификатов за период 2006-2014 гг. вырос на 6,9 млн руб. (рис.3.25).

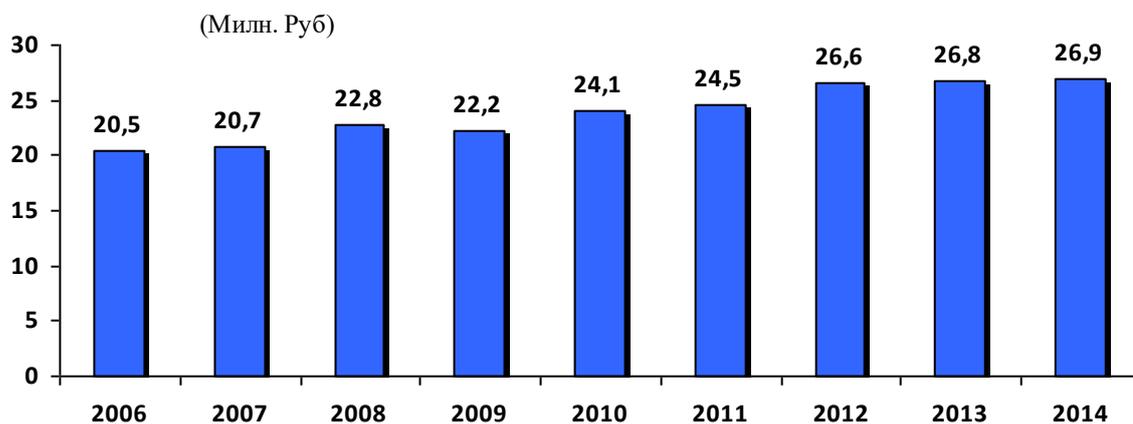


Рисунок 3.25 - Объем финансовых средств, направленных на оплату талона №1 родовых сертификатов в г.Тольятти, за период 2006-2014 гг., млн руб.

С 2007 г. по г.Тольятти отмечается постоянный рост доли расходов на медикаменты по талону №1 РС для обеспечения ими женщин во время беременности: с 21,4% до 32,1% в 2011 г., а с 2012 г. этот показатель достаточно стабилен и составил 29,4% в 2012г., 30% г. – в 2013 г., 30,1% – в 2014 г. (рис.3.26).

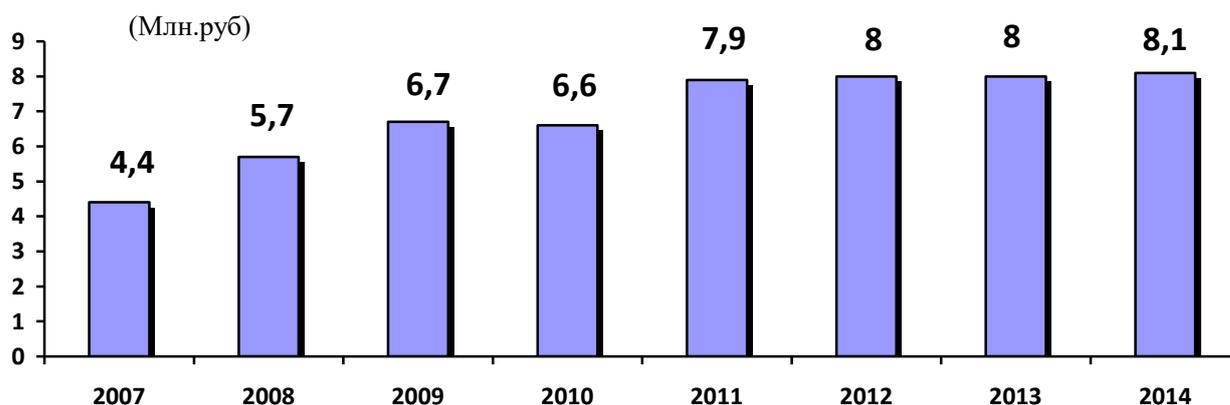


Рисунок 3.26 - Объем финансовых средств, направленных на закупку медикаментов по талону №1 родовых сертификатов в г.Тольятти, за период 2007-2014 гг., млн руб.

В результате работы НП «Здоровье», программы «Родовый серти-

фикат» было приобретено современное медицинское оборудование, которое существенно расширило возможности диагностики осложнений беременности и родов, оценки состояния плода.

Обеспечение беременных женщин лекарственными препаратами и возможность закупки в большем объеме дорогостоящих лекарственных препаратов позволило получить ряд положительных тенденций в показателях службы родовспоможения и качестве оказания медицинской помощи женщинам во время беременности и родов. Удельный вес женщин, вставших на учет по беременности в ранние сроки в г.Тольятти, вырос на 4,8%, по области – на 10,6% (рис.3.27).

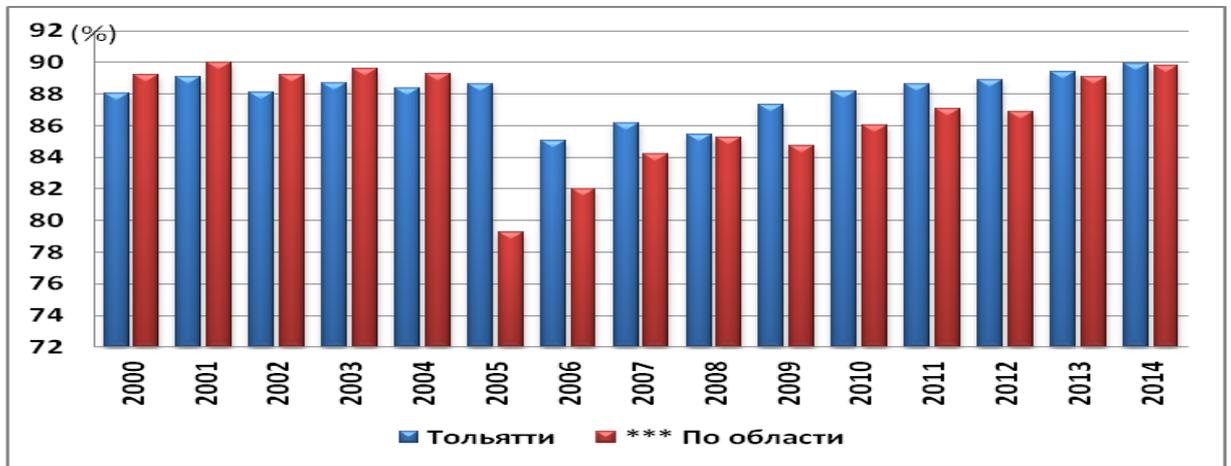


Рисунок 3.27 - Удельный вес женщин, вставших на учет по беременности до 12 недель (в % от общего числа наблюдавшихся беременных)

Почти в 2 раза по г.Тольятти снизилась частота отеков, протеинурии, гипертензивных расстройств – с 26,9% в 2005 г. до 14,4% в 2014 г. (рис.3.28).

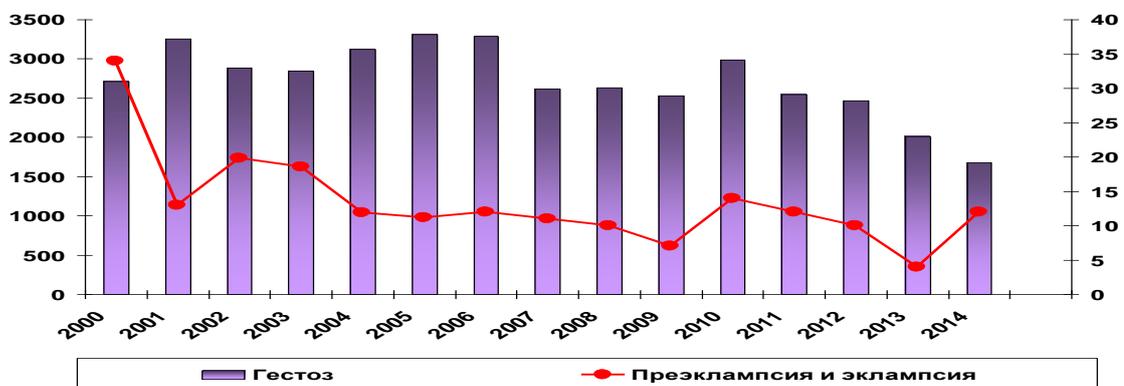


Рисунок 3.28 - Распространенность отеков, протеинурии, гипертензивных расстройств на 10 000 родов по г. Тольятти

Отмечается уменьшение частоты ЭГЗ во время беременности как в г. Тольятти, так и по Самарской области (рис.3.29).

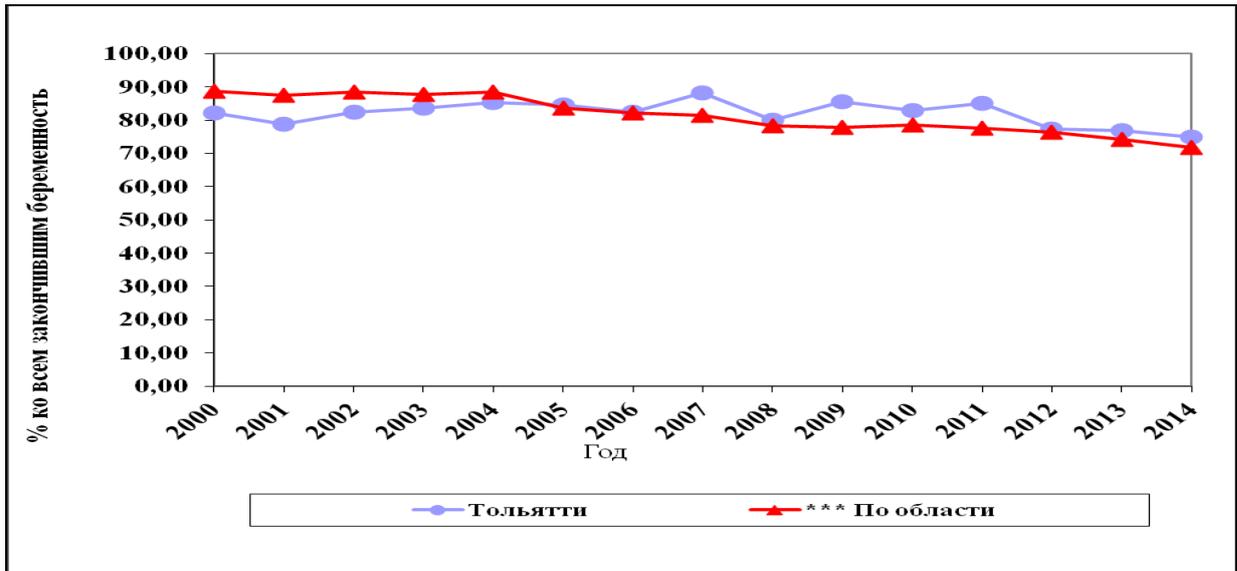


Рисунок 3.29 - Частота ЭГЗ во время беременности (% ко всем закончившим беременность)

В структуре ЭГЗ частота анемии по г. Тольятти снизилась с 47,2% к числу закончивших беременность в 2005 г. до 24,7% в 2014 г.

Снизилась и частота кровотечений в последовом и послеродовом периоде: с 116,1 на 10 000 родов в 2005 г. до 79 на 10 000 родов в 2014 г. и послеродового сепсиса с 41,2 на 10 000 родов в 2005 г. до 7,8 на 10 000 родов в 2014 г.

В результате работы НП «Здоровье», программы «Родовой сертификат» в г. Тольятти снизилась перинатальная смертность с 6,8 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2005 г. до 5,5 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2014 г., а также отмечается снижение в её структуре ранней неонатальной смертности с 3,3 на 1000 родившихся живыми в 2005 г. до 1,2 на 1000 родившимися живыми в 2014 г.

Результатом реализации комплекса мер, принятых в результате работы НП «Здоровье» по улучшению материально-технической базы учреждений детства и родовспоможения, а также следствием развития реанимационной помощи новорожденным является устойчивая положительная динамика младенческой смертности. По г.Тольятти показатель младенческой смертности снизился с 7,1 на 1000 детей до года в 2005 г. до 6,0 на 1000 детей до года в 2014 г. Динамика снижения

показателя младенческой смертности за последние десятилетия свидетельствует об эффективности реализации приоритетного НП «Здоровье», в том числе программы «Родовой сертификат».

Таким образом, реализация мер демографической политики, мероприятий по укреплению здоровья населения, совершенствование службы родовспоможения в комплексе с мерами по государственной поддержке семей, имеющих детей, проведенные с 2006г. в рамках НП «Здоровье», оказали положительное влияние на динамику демографических процессов в урбанизированном регионе, каким является г.Тольятти (коэффициент рождаемости в 2014 г. по г.Тольятти составил 12,0 на 1000 населения, в то время как в 2005 г. он был равен 10,8), а также способствовали повышению качества и доступности медицинской помощи женщинам, укреплению материально-технической базы учреждений родовспоможения. Главным критерием работы НП «Здоровье», программы «Родовой сертификат» можно рассматривать рождение здорового ребенка и сохранение жизни и здоровья матери.

По итогам работы НП «Здоровье», программы «Родовой сертификат» можно сделать выводы, что дальнейшее продолжение работы по повышению качества оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным выводит на новый виток развитие медицины: создание современных перинатальных центров, обеспечение этапности оказания медицинской помощи женщинам, использование стационарозамещающих технологий, совершенствование диагностической службы, внедрение современных методов интенсивной терапии, развитие дистанционных консультативных форм помощи с использованием современных телемедицинских, компьютерных и интернет-технологий.

3.3.3. Индивидуальная программа профилактики развития анемии беременной в группе высокого риска

Профилактика ДЖ при беременности, применяемая в различных странах, отличается в зависимости от популяционного состава. В развивающихся странах распространена рутинная профилактика (всем беременным). В индустриально развитых – селективная профилактика т.е. назначение препаратов железа бере-

менным с установленным ДЖ по уровню СЖ в режиме малых доз.

В нашей стране в зависимости от региона применялись обе модели профилактики ЖДА у беременных. И до настоящего времени нет единого подхода к профилактике анемии у беременных. Целью профилактики является снижение распространенности ДЖ во время беременности и тех неблагоприятных последствий для женщины и плода, которые она может вызвать.

Учитывая определенную стадийность – от предлатентного до манифестного ДЖ, очевидно, что профилактика корректирует прелатентный и латентный ДЖ. При этом снижается МДЖ у беременных, который и приводит к увеличению частоты акушерских и неонатальных осложнений. Мы разработали комплексный подход в программе профилактики ЖДА у беременных женщин, минимизировав финансовые затраты.

Разработанная нами комплексная программа профилактики ЖДА у беременных включает несколько этапов:

I. Своевременная диагностика и лечение анемии у женщин репродуктивного возраста:

- трудоустройство;
- отказ от вредных привычек;
- контрацепция как профилактика нежелательной беременности;
- сбалансированное питание;
- профилактика и лечение ИППП;
- планирование беременности;
- лечение ЭГЗ и коррекция менструального цикла.

II. Догестационная подготовка:

– прием препаратов железа, фолиевой кислоты, ВМК минимум за 3-4 месяца до зачатия;

- прием энтеросорбентов, гепатопротекторов;
- выбор оптимального срока зачатия.

III. Раннее взятие на учет по беременности, которое позволит провести обследование, направленное на выявление предлатентного и латентного ДЖ.

Своевременно провести консультацию терапевта/ВОП и гематолога (по показаниям).

IV. Лечение манифестного ДЖ.

Нами применялись препараты Fe^{+2} , такие как сульфат железа с аскорбиновой кислотой, фуморат железа с фолиевой кислотой.

В связи с наличием побочных эффектов при приеме препаратов Fe^{+2} – боли в эпигастрии, запоры, окрашивание стула и эмали, что снижало приверженность к данным препаратам, а так же для снижения развития оксидативного стресса мы применяли препараты Fe^{+3} , такие как белковый комплекс железа сукцината с добавлением фолатов. Переносимость препаратов Fe^{+3} у беременных была намного выше, отсутствовали побочные эффекты, что повышало приверженность к лечению. Длительность приема препаратов железа в среднем составила $30 \pm 2,5$ дня. Следует отметить, что достоверного различия между группами сравнения на фоне лечения различными препаратами Fe по уровню Hb не обнаружено.

V. Использование немедикаментозных методов лечения: ГБО, кислородные коктейли, физиотерапия, аквааэробика, водноимерсионная компрессия.

VI. Введение «золотого стандарта», определение сывороточного ферритина, в стандарт обследования беременных женщин при первой явке с целью диагностики латентного дефицита железа, а так же сывороточного железа и ОЖСС. Введение дополнительного исследования ОАК в сроке 20 недель беременности, что позволяет контролировать показатели Hb.

VII. Контроль за внутриутробным состоянием плода – кардиотокография (КТГ) с 28 недель беременности и ультразвуковое исследование плода (УЗИ).

Нами были проанализированы функциональное состояние плода, в 73,2% случаев установлено снижение параметров variability базального ритма сердцебиения плода, более значимое при выраженной анемии. Было зарегистрировано снижение деятельности эпизодов низкой variability от $4,5 \pm 0,13$ мин. до $4,2 \pm 0,11$ мин. ($p < 0,01$) у беременных с ЖДА в сравнении с контрольной группой. Одновременно было установлено увеличение продолжительности эпизодов низкой variability. Изучение коротковолновой variability (STV) как

одного из наиболее чувствительных параметров в обнаружении дистресса плода показало его снижение на 43,8%. Данный показатель не достиг критических значений (от $4,25 \pm 0,06$ мс до $4,45 \pm 0,04$ мс). У 59,2% беременных женщин с ЖДА отмечено снижение количества высокоамплитудных акцелераций. Только у 36,7% беременных с ЖДА при комплексной оценке кардиотокографической кривой, которая включала анализ нестрессового теста и основных параметров, установлен нормальный тип кардиотокограммы. В 63,6% случаев регистрировался подозрительный тип кардиотокографической кривой. При изучении данных УЗИ нами было выявлено, что у беременных с ЖДА систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточной артерии с увеличением срока гестации повышалось от $3,22 \pm 0,08$ до $3,64 \pm 0,08$, индекс резистентности (ИР) превышал 95 процентиль нормативных значений. Появление дикротической выемки в спектре кровотока в 4,6% случаев указывало на глубокие изменения маточно-плацентарной гемодинамики и развитие хронической плацентарной недостаточности в группе беременных с ЖДА.

VIII. При выявлении положительного ВИЧ-статуса назначать препараты железа в профилактической дозе и рекомендовать исследование ОАК ежемесячно. Совместное ведение беременных с инфекционистами Центра СПИД, проведение АРВ-профилактики во время беременности, в родах, позволяющую снизить риск реализации вертикальной трансмиссии, особенно при использовании комплексных схем. Проведение претестового консультирования с последующим тестированием на ВИЧ и ЗППП в качестве догестационной подготовки супружеских пар. Проведение индивидуальной коррекции антенатальных схем АРВП/АРВТ в зависимости от уровня вирусной нагрузки и CD4. Дородовая госпитализация для обеспечения полноценной АРВ-профилактики, и решение вопроса о методе родоразрешения в зависимости от уровня вирусной нагрузки.

3.3.4. Эффективность комплексной программы профилактики анемии беременных

Для реализации данного этапа исследования проведен сравнительный анализ двух групп беременных с анемией. 1-я группа – 59 беременных – до внедре-

ния программы и 3-я группа – 61 беременная – после внедрения программы. Обе группы были идентичны по региону проживания, возрасту, семейному положению, паритету беременности, профессиональному признаку, т.е подобраны по признаку «копи-пара».

Эффективность обследования, диспансеризация и догестационной подготовки наглядно демонстрирует таблица 3.37.

Таблица 3.37 - Частота гинекологической и общесоматической патологии и вредных привычек в исследуемых группах

Признак	3-я исследуемая группа (n=61)		1я исследуемая группа (n=59)		Статистическая значимость различий χ^2	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Вредные привычки	9	14,8±4,58	20	33,9±6,22	6,00*	0,014
Курение	9	14,8±4,58	19	32,2±6,14	5,10*	0,024
Алкоголь	0	0,0±0,0	1	1,7±1,70	1,04	0,307
Наркотики	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0	0,00	0,00
Болезни органов пищеварения (К 20-31)	3	4,9±2,79	11	18,6±5,1	5,48*	0,019
Дефицит массы тела (Е 66.0)	0	0,0±0,0	5	8,5±3,66	5,39 *	0,020
Всего ЭГЗ	21	34,4±6,13	33	55,9±6,52	5,60*	0,018
ВЗОМТ(N 70-77)	13	21,3±5,9	31	52,5±6,56	12,60***	0,0001
ИППП	3	4,9±2,79	16	42,4±6,49	6,6 ***	0,0001
Периконцепционная подготовка	44	72,1±6,4	25	50,8±6,56	5,6 *	0,018
Догестационная подготовка	61	100,0±0,00	29	49,2±6,56	39,54 ***	0,0001

Как показывают данные, приведенные в таблице 3.36, 72,1% женщин 3-ей исследуемой группы прошли переконцепционную подготовку к беременности и все (100%) догестационную подготовку в полном объеме, что привело к снижению заболеваний ЖКТ, ВЗОМТ, в том числе ИППП, а также отказу женщин от вредных привычек. При анализе тяжести клинического течения ЖДА - в группах отмечается легкое течение патологии, низкий процент выявления ЖДА в I триместре, колебания уровня Hb от 118,5±1,38 до 108,3±0,84 г\л в III триместре бере-

менности, содержание Эр с $4,2 \pm 0,05 \times 10^{12} \text{л}$ до $3,9 \pm 0,04 \times 10^{12} \text{л}$, нормальный уровень щелочной фосфатазы и СЖ.

Кроме того, женщины 3-ей группы исследования предъявляют в 2 раза меньше жалоб, чем в 1-ой группе (табл.3.38).

Таблица 3.38 - Оценка степени тяжести анемии

Признаки	3-я исследуемая группа (n=61)		1я исследуемая группа (n=59)		Статистическая значимость различий χ^2	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Слабость	28	45,9±6,43	18	30,5±6,05	3,01	0,083
бледность	23	37,7±6,26	30	50,8±6,56	2,10	0,147
Плохой сон	26	42,6±6,38	25	42,4±6,49	0,00	0,978
Снижении АД	9	14,8±4,58	24	40,7±6,45	10,11**	0,001
Снижение работоспособности	14	23,0±5,43	33	55,9±6,52	13,69***	0,000
ЖДА в I триместре	12	19,7±5,13	13	22,0±5,44	0,10	0,750
ЖДА в III триместре	37	60,7±6,31	52	88,1±4,25	11,87**	0,001

Показатели крови – уровень Hb, количество Эр и СЖ были статистически выше в 3-ей группе исследования в сравнении с 1-ой (табл.3.39).

Более того, у 34 беременных (39,3%) 3-ей группы после проведения лечения в III триместре не выявлено клиники ЖДА.

Таблица 3.39 - Гематологические показатели

Показатели	3-я исследуемая группа (n=61)	1-я исследуемая группа (n=59)	Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	$\bar{X} \pm m$	$\bar{X} \pm m$		
Уровень Hb (г/л)	113,3±0,84	111,0±1,65	3,48**	0,001
Количество Эр ($10^{12}/ \text{л}$)	3,9±0,04	3,8±0,06	1,99*	0,049
Сывороточное железо (мкмоль/л)	19,6±2,57	16,1±1,81	1,12	0,263
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	135,0±10,92	184,0±14,04	6,23***	0,0001

Интересно отметить, что выборочно проведенные исследования крови женщин высокой группы риска развития анемии беременных выявило у всех или ПЛД, или ЛДЖ.

После правильно проведенной догестационной подготовки проявление МДЖ в I триместре диагностировано только в 20 %, а в 3-ей группе исследования МДЖ отсутствовал (табл.3.40).

Таблица 3.40 - Стадии развития дефицита железа у беременных группы высокого риска до и после проведения комплексной профилактики

Признак	3-я исследуемая группа (n=30)		1-я исследуемая группа (n=30)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	(%)	Абс.	(%)		
Прелатентная стадия ЖДА	12	40,0±9,10	11	36,7±8,95	0,07	0,791
Латентная стадия ЖДА	18	60,0±9,10	13	43,3±9,20	1,67	0,196
Манифестная стадия в I триместре	0	0,0±0,00	6	20,0±7,43	6,67	0,010

При выборочном исследовании показателей крови у беременных высокого риска были статистически значимыми в 3-ей исследуемой группе: Эр - 3,6±0,03 , против 3,4±0,04 в 1-ой группе, Нв - 118,5±1,38 в 3-ей группе исследования, против 100,4±1,20 в 1-ой группе, МСН - 27,0±1,63 в 3-ей группе исследования, 20,2±0,95 – в 1-ой группе, МСНС - 322,0±2,40 в 3-ей группе, 290,0±0,98 – в 1-ой группе. Отмечалось повышение сывороточного железа на 2,5% в 3-ей группе (табл.3.41).

Таблица 3.41 - Показатели крови у беременных группы высокого риска до и после проведения комплексной профилактики

Наименование	3-я исследуемая группа (n=30)		1-я исследуемая группа (n=30)		Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Количество Эр ($10^{12}/л$)	30	3,6±0,03	30	3,4±0,04	4,80***	0,0001
Нв (г/л)	30	118,5±1,38	30	100,4±1,20	9,88***	0,0001

Продолжение таблицы 3.41.

Сывороточное железо (мкмоль/л)	30	12,2±1,20	30	11,9±0,93	0,20	0,844
КНТ (%)	30	20,0±7,43	30	20,0±7,43	1,00	0,317
МСН (пг)	30	27,0±1,63	30	20,2±0,95	3,60***	0,0001
МСНС(г\л)	30	322,0±2,40	30	290,0±0,98	12,34***	0,0001
ОЖСС (мкмоль/л)	30	65,4±2,40	30	66,3±2,60	0,25	0,800
ЛЖСС (мкмоль/л)	30	51,2±2,50	30	54,3±2,50	0,86	0,392

Таким образом, правильно проведенная догестационная подготовка в группе высокого риска развития анемии у беременных, позволяет значительно снизить риск развития ЖДА во время беременности.

Данные, представленные в таблице 3.42, наглядно свидетельствуют о снижении частоты преэклампсии (в 2 раза), проявления МДЖ в родах (в 7 раз), аномалий родовой деятельности и родового травматизма матери (в 3-8 раз), гипотрофии плода (в 7 раз).

Таблица 3.42 - Осложнения беременности и родов, состояние новорожденных у женщин с анемией до и после внедрения программы профилактики

Признак	3-я исследуемая группа (n=61)		1-я исследуемая группа (n=59)		Статистическая значимость различий χ^2	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Отеки, протеинурия, гипертензия, возникшая во время беременности, преэклампсия (O12 – O14)	12	19,7±5,13	26	44,1±6,52	8,25**	0,004
ЖДА в родах (O99.0)	6	9,8±3,84	46	78,0±5,44	56,69***	0,0001
Преждевременный разрыв плодных оболочек (O42)	3	4,9±2,79	24	40,7±6,45	21,99***	0,0001
Аномалия родовой деятельности (O62)	0	0,0±0,00	12	20,31±5,24	13,79***	0,0001
Родовой травматизм матери (O70-O71)	9	14,8±4,58	28	47,5±6,56	15,04***	0,0001
Гипотрофия плода (P05)	1	1,7±1,70	12	20,31±5,24	10,86***	0,001

Суммируя снижение частоты развития анемии беременных и связанных с ней осложнений беременности и родов, мы можем представить эффективность разработанной нами комплексной программы профилактики с позиции доказательной медицины используя таблицу сопряженности (табл. 10 Приложения) следующим образом (табл.3.43).

Таблица 3.43 - Показатели эффективности комплексной программы профилактики развития анемии беременных

Тесты Группы	ЧИЛ (%)	ЧИК (%)	ОР	САР (%)	СОР (%)	ЧБНЛ	ОШ
3-я группа (Исучаемая)/ 1-я группа (контроль)	61	88	0,68	27	31	4	0,2
95% ДИ	-	-	-	26-28	30-32	3-5	0,08-0,53

Наблюдается выраженное снижение относительного риска (СОР= 31 (95% ДИ -30 - 32), что соответствует клинически значимому эффекту. Показатель ЧБНЛ= 4 (95% ДИ – 3-5) подтверждает, что проводимая профилактика ЖДА с использованием способа прогнозирования приводит к благоприятному исходу почти у каждой беременной женщины, прошедшей данную программу. Отношение шансов ОШ=0,2 (95% ДИ - 0,08-0,53) так же подтверждает преимущество проводимой программы профилактики. Значение ОШ от 0 до 1 говорит об эффективном снижении риска и высокой эффективности программы профилактики.

Приведенные в таблице данные убедительно подтверждают эффективность комплексной программы профилактики развития анемии беременных и статистически значимое снижение данной патологии ($\chi^2 = 11,82$; $p=0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

(обсуждение полученных результатов)

Анемия беременных стабильно занимает первое место в ряду экстрагенитальных заболеваний и оказывает неблагоприятное влияние течение беременности и родов, а также послеродового периода, состоянии плода и новорожденного [Шехтман, М.М., 2005; Румянцев А.Г., 2006; Айламазян Э.К., 2009; Серов, В.Н., 2010; Casanueva, E., 2003; Pasricha SR., 2010].

Обращает на себя внимание высокая частота анемии беременных, формирующаяся на фоне экологического неблагополучия, низкого социального и материального уровня семей, высокой частоты экстрагенитальной патологии. По статистическим данным, самый высокий процент анемий – от 57 до 71 – зарегистрирован в городах с максимальной техногенной нагрузкой на окружающую среду. Это в свою очередь, служит проявлением проблемы «эколого-генеративного диссонанса», то есть несоответствия между стремительными темпами техногенного преобразования среды и адаптационными резервами организма женщины [Филиппова Т.Ю., 2006; Линева О.И., 2010; Цуркан С.В., 2011; Балтер Р.Б., 2012].

Задачей нашего исследования явились анализ репродуктивного здоровья жительниц г. Тольятти в динамике за 15 лет; выделение региональных факторов риска, влияющие на развитие анемии беременных; определение влияния анемии на течение, исход беременности, состояние плода и новорожденного; изучение влияния ВИЧ-инфекции на развитие анемии беременных и других осложнений гестации; разработка комплекса мер по профилактике и лечению анемии беременных в высоко урбанизированном регионе; анализ эффективности целевой региональной программы оздоровления беременных с анемией в рамках Национального проекта «Здоровье»; оценка с позиции доказательной медицины эффективности разработанной программы профилактики анемии беременных.

В результате сплошного ретроспективного анализа течения беременности и исхода родов у 170 женщин с установленным диагнозом: «Анемия беременных» за период 2004 - 2010 гг. и у 51 – без анемии было сформировано четыре группы наблюдения: 1 группа – 59 беременных с установленным диагнозом: «Анемия бе-

ременных» до реализации Национального проекта «Здоровье» и программы «Родовый сертификат»; 2 группа – 50 ВИЧ-инфицированных беременных, с установленным диагнозом: «Анемия беременных»; 3 группа – 61 беременная женщина с установленным диагнозом: «Анемия беременных» в период работы Национального проекта «Здоровье» и внедрения программы «Родовый сертификат»; 4 группа – 51 беременная женщина без анемии (контрольная группа).

Из исследования были исключены беременные женщины, у которых диагноз анемия был установлен при показателе Hb 110 г/л и более, а также беременные, у которых при 1-ой явке и в 30 недель не проводилось исследование крови на сывороточное железо.

Нами учитывались социально-экономические условия, медико-демографические процессы, экологическая характеристика г.Тольятти. Была проведена оценка факторов, влияющих на развитие и течение анемии беременных на региональном уровне, оценивалась особенность течения беременности и исход родов у женщин с установленным диагнозом: «Анемия беременных», проведена оценка влияния ВИЧ-инфекции на течение беременности и родов у женщин с установленным диагнозом: «Анемия беременных»

Как известно, Тольятти – второй по численности населения среди городов Самарской области (22,7 % населения области), входит в двадцатку крупнейших городов Российской Федерации. По сложившимся социально-производственным характеристикам и соотношению групп занятого населения г.Тольятти относится к городам с гипертрофированной промышленной функцией, обеспечивающей 55% валового продукта области. Высокая концентрация промышленных предприятий машиностроения, нефтехимии и энергетики в непосредственной близости от жилой застройки города, а также большая численность автотранспорта отражаются на экологической ситуации в городе, обуславливая высокий уровень техногенного загрязнения воздушного бассейна (ИЗА > 12) [Целкович Л.С., 2000; Линева О.И., 2007]. Экологическая ситуация в Тольятти отличается совокупностью неблагоприятных проявлений во всех средах биосферы (воздух, вода, почва) и социума (условия жизни, условия труда).

По данным О.И. Линевой (2007), Р.Б. Балтер (2012), в городах с максимальной техногенной нагрузкой на окружающую среду частота осложнений беременности в 1,5-2 раза превышает таковую на других территориях. Опасность воздействия экологически измененной среды на организм женщины определяется качеством атмосферного воздуха, загрязненного многокомпонентной смесью химических веществ (окись углерода, окислы азота, свинцовосодержащие ксенобиотики различного происхождения), а также почвы, ассимилирующей все виды загрязнения, в том числе тяжелые металлы, на много лет [Айламазян Э.К., 2003; Балтер Р.Б., 2012]. Накопление избыточных количеств антропогенных факторов физической и химической природы в почве, воде и воздухе приводит к снижению иммунной резистентности организма, увеличению общей заболеваемости и смертности [Адамян Л.В., 2008].

Также отмечено, что в зонах экологического неблагополучия происходит снижение уровня ионизированного железа в крови, которое расходуется на катализацию процессов детоксикации экотоксикантов, что приводит к осложнениям гестационного процесса [Линева О.И., 2007; Цуркан С.В., 2011].

По мнению ряда авторов [Линева О.И., 2010; Цуркан С.В., 2011], потребление молекулы железа в реакциях свободнорадикального окисления может являться одним из важных маркеров неблагополучного течения беременности. Содержание ионизированного железа как показателя активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) четко коррелирует с синдромом задержки роста плода (СЗРП), преэклампсии, гепатозом и наличием экологически неблагоприятной обстановки: чем больше срок беременности, сопровождающейся такими осложнениями, как отеки, протеинурия, гипертензия, СЗРП, гепатоз, и чем выраженнее влияние внешних неблагоприятных факторов, тем содержание ионизированного железа ниже [Цуркан С.В., 2011]. По мнению авторов [Бугакова И.О., 2003; Подзолкова Н.М., 2005; Шехтман М.М., 2005; Xiong X., 2000; Brabin B.J., 2001; Sloan N.L., 2002; Voccio J., 2004; Guindi W.E., 2004; Allen L.H., 2005], ДЖ приводит к нарушению белкового обмена, увеличению частоты возникновения отеков, протеинурии, гипертензии, преэклампсии до 40%, невынашиванию и преждевремен-

ным родам – от 20 до 40%, плацентарной недостаточности – до 40%, синдрома задержки роста плода (СЗРП) – 25%, инфекционных осложнений – до 12%, увеличению частоты и объема патологической кровопотери в родах и послеродовом периоде в 10% случаев, слабости родовой деятельности – от 10 до 15%; у 38% рожениц отмечается гипогалактия. Кроме того, недостаточное депонирование железа в антенатальном периоде сказывается и на течение неонатального периода [Айламазян Э.К., 2009].

По данным Н.А. Лысова и В.В. Горячева (2011), нарушение белкового обмена во время беременности обусловлено ДЖ и функционально сопряжено с метаболизмом железа (гипоальбуминемия, диспротеинемия). При этом возрастает концентрация альфа-2 и бета-глобулинов, церулоплазмина, снижается уровень гамма-глобулинов, что приводит к развитию отеков.

Ряд авторов [Бурлев В.А., 2002; Подзолкова Н.М., 2005; Серов В.Н., 2005; Айламазян Э.К., 2009; Xiong X., 2000; Baker W.F., 2000] утверждают, что ДЖ приводит к развитию окислительного стресса с образованием избыточного количества свободных радикалов кислорода, а это в свою очередь приводит к слабости родовой деятельности и увеличению частоты преждевременных родов, а нарушение кислотно-восстановительных процессов, реакций свободно-радикального окисления и антиокислительной системы ведет к прогрессированию гемической гипоксии. Активация свободно-радикального окисления и ПОЛ свидетельствуют о дестабилизации биологических мембран клеток, нарушении трансмембранного переноса ионов, изменении возбудимости и функциональной активности различных органов и тканей, в частности мышечных, снижая их сократительную способность. ПОЛ ведет к необратимому повреждению мембранных структур, в результате чего изменяются реологические свойства крови, нарушаются процессы циркуляции, усиливается гемолиз эритроцитов [Черкесова Д.У., 2003; Серов В.Н., 2005; Lopez V. L., 2007].

Учитывая неблагоприятный экологический фон проживания женщин, особую значимость приобретает наличие профессиональных вредностей, которые в 1-ой исследуемой группе составили $10,2 \pm 3,97\%$, в контрольной группе –

3,9±2,74% ($\chi^2=1,58$; $p=0,208$). Они усиливают негативное воздействие экотоксикантов на систему «мать-плацента-плод» и приводят к угнетению адаптационных реакций организма.

Обращает на себя внимание значительное, в 4 раза, статистически значимое преобладание вредных привычек в 1-ой исследуемой группе – 33,9±6,22% по сравнению с контрольной – 9,8±4,20% ($\chi^2=9,04$; $p=0,003$). Статистически значимо выше была частота курения в группе с анемией – 32,2±6,14% по сравнению с контрольной – 9,8±4,20% ($\chi^2=8,05$; $p=0,005$), а высокий уровень воздействия на организм токсических веществ в условиях экологического неблагополучия ведет к истощению адаптационных резервов организма. Данные, полученные нами, подтверждают мнение В.Н. Серова и соавт. (2010), В.Е. Радзинского (2011, 2015) о роли уровня жизни, вредных привычек в развитии ЖДА у женщин во время беременности.

Проведена оценка репродуктивного поведения в группах сравнения, установлено, что женщин, не использующих никакую контрацепцию, было в 2 раза больше в 1-ой исследуемой группе – 25,4±5,72%, в контрольной группе – 11,8±4,56 %, ($\chi^2 =3,3$; $p=0,089$). Длительность применения контрацепции колебалась от 2 до 5 лет.

Обращает на себя внимание, что первородящих было больше в контрольной группе – 80,4±5,61%, в 1-ой исследуемой группе первородящих было 69,5±6,05% ($\chi^2=1,71$; $p=0,191$), что так же влияет на причину развития ЖДА во время беременности.

Следует отметить высокую частоту встречаемости в 1-ой исследуемой группе вирусных инфекций – 5,1±2,89%, в контрольной – 0,0±0,00 %, ($\chi^2=2,67$; $p=0,103$), что говорит об иммунореактивных сдвигах в организме [Серов В.Н., 2010], которые относятся к факторам, предрасполагающим к развитию ДЖ во время беременности.

Наше внимание привлек факт высокой частоты встречаемости болезней органов пищеварения, диагностируемых до беременности в 1-ой исследуемой группе – 18,6±5,11% в сравнении с контрольной группой – 3,9±2,74% ($\chi^2=5,69$;

$p=0,017$), что может являться фактором развития ЖДА вследствие снижения компенсаторных возможностей организма на фоне патологии печени.

Нами была установлена связь становления менструальной функции и развития ЖДА у женщин во время беременности – в 1-ой исследуемой группе становление менструального цикла в течение 1-2 месяцев, т.е. практически сразу, в $78,0\pm 5,44\%$ случаев, тогда как в контрольной группе этот показатель составил $96,1\pm 2,74\%$, ($\chi^2=7,62$; $p=0,006$). Обильные месячные были в 1-ой исследуемой группе в $15,3\pm 4,73\%$ случаев, в контрольной – $0,0\pm 0,00\%$, ($\chi^2=8,47$; $p=0,004$), что подтверждает мнение о влиянии объема кровопотери во время месячных на развитие ЖДА во время беременности [Буданов В.П., 2011; Жетишев Р. А., 2014].

Оценка гинекологической заболеваемости, предшествующей периоду гестации, в группах сравнения выявило статистически значимое преобладание в 1-ой исследуемой группе – $79,7\pm 5,28\%$, в контрольной группе – $52,9\pm 7,06\%$ ($\chi^2=8,86$; $p=0,003$). Среди гинекологических заболеваний в группе беременных женщин с анемией преобладали воспалительные заболевания женских половых органов ($\chi^2=8,34$; $p=0,004$), преимущественно ИППП $23,7\pm 5,58\%$, в контрольной группе – $3,9\pm 2,74\%$ ($\chi^2=8,63$; $p=0,003$). Из возбудителей доминировал хламидиоз – в 1-ой исследуемой группе $15,3\pm 4,75\%$, в контрольной – $3,9\pm 2,74\%$ ($p=0,0001$). Лечение ИППП на догестационном этапе способствует не только сохранению репродуктивной функции, но и снижает риск развития анемии у беременных.

Обращает на себя внимание, что срок беременности при первом обращении в женскую консультацию в группе с анемией составил в среднем $11,5\pm 0,74$ недель, в контрольной – $8,6\pm 0,40\%$, ($p=0,0001$). Различия статистически значимы, т.е. беременные с анемией позже встают на учет по беременности в женскую консультацию.

Нами было установлено статистически значимое различие в периконцепционной подготовке: в группе исследования с ЖДА её не прошло более половины женщин – $57,6\pm 6,99\%$, в контрольной группе – $7,8\pm 3,79\%$ ($\chi^2=29,98$; $p=0,0001$). Статистически значимо низкий уровень догестационной подготовки в 1-ой исследуемой группе с анемией – в частоте проведенной витаминотерапии, приема фо-

лиевой кислоты и энтеросорбентов. Данные, полученные нами, подтверждают мнение В.Н. Серова (2010), О.А. Громовой, (2010), Е.В. Мозговой, (2011), которые считают, что одной из причин развития ЖДА является недостаток ряда витаминов и микроэлементов.

Также отмечается низкая посещаемость кабинета профилактической работы – $42,4 \pm 6,99\%$ в 1-ой группе, в контрольной – $92,2 \pm 3,79\%$ ($\chi^2=29,98$; $p=0,0001$), что не могло не отразиться на частоте гестационных осложнений при планировании беременности [Занько С.Н., 2015].

Обращает на себя внимание, что в I триместре беременности ЖДА выявлена в $22,0 \pm 5,44\%$, во втором – в $79,7 \pm 5,28\%$. Во время данной беременности более половины беременных с ЖДА страдали теми или иными экстрагенитальными заболеваниями (мочеполовой системы, заболевания щитовидной железы, ЖКТ и ССЗ), которые статистически значимо преобладают над показателями контрольной группы. Неспецифичные общеанемические симптомы наблюдались у 56% беременных в 1-ой исследуемой группе в виде слабости (30,5%), бледности кожных покровов (50,8%), снижения работоспособности (55,9%), гипотонии (40,7%).

Проведенный нами анализ гематологических показателей выявил, что несмотря на проводимую антианемическую терапию препаратами железа уровень Hb в III триместре не поднимался выше 103,8 г/л, количество эритроцитов выше $3,5 \times 10^{12}/л$. Что касается биохимических показателей, то статистически значимо от группы контроля отличались только уровни сывороточного железа, общего белка и щелочной фосфатазы.

В нашем исследовании при оценке осложнений беременности обращает на себя внимание преобладание в 2 раза таких осложнений беременности при ЖДА, как отеки, протеинурия, гипертензия ($44,1 \pm 6,25\%$). Частота угрозы прерывания беременности у беременных в 1-ой исследуемой группе и в контрольной группе почти одинакова. Однако в 1-ой группе превалирует угроза прерывания беременности во 2-ом триместре – $25,5 \pm 6,1\%$ против $10,2 \pm 3,97\%$ в контрольной группе. В 1-ом триместре угроза прерывания беременности составила $37,3 \pm 6,84\%$ в контрольной группе против $15,3 \pm 4,73\%$ в 1-ой исследуемой группе. Разница статисти-

чески значима ($\chi^2 = 4,57$; $p=0,03$).

Из других осложнений беременности следует отметить развитие гестационного пиелонефрита у беременных 1-ой группы в $13,6 \pm 4,5\%$ против $3,9 \pm 2,74\%$ в контроле ($\chi^2 = 3,87$; $p=0,008$). Учитывая частое сочетание ЖДА с отеками, протеинурией, гипертензией, преэклампсией: $44,1 \pm 6,46\%$ в 1-ой группе, $21,6 \pm 5,76\%$ – в контрольной ($\chi^2=6,20$; $p=0,013$), закономерна высокая частота хронической плацентарной недостаточности (ХПН): в 1-ой группе – $27,1 \pm 5,84\%$ против $3,9 \pm 2,74\%$ в контрольной группе ($\chi^2 = 10,76$; $p=0,0001$), которая была диагностирована во II–III триместрах беременности, т.е. в основном была вторичной. Несмотря на проводимое лечение у всех беременных сохранилась компенсированная форма ХПН до родов (СЗРП I степени до родов, гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод I степени с изолированным поражением маточно-плацентарного или плодово-плацентарного звена (по данным УЗДГ) с нормальным типом кардиотокограммы (8-9 баллов). Только у 3-х беременных с ЖДА была диагностирована субкомпенсированная ХПН (КТГ 5-7 баллов, гемодинамические нарушения в системе мать-плацента-плод II степени с поражением плодово-плацентарного звена, СЗРП ассиметричная форма I-II степени). Плацента обладает выраженной способностью к адаптации в условиях изменяющихся гематологических показателей [Радзинский В.Е., 2000; Бурлев В.А., 2011; Лысов Н.А., 2011]. По нашему мнению, ограничение адаптационных способностей плаценты связано с развитием гипоксии, которая приводит к развитию ангиопатии сосудов в маточно-плацентарном комплексе и нарушению формирования плаценты, что подтверждено гистологическими исследованиями плаценты.

В наших исследованиях статистически значимо отличается частота кровопотери: в 1-ой исследуемой группе она в 6 раз выше ($69,5 \pm 0,05\%$) в сравнении с контрольной ($11,9 \pm 4,25\%$) ($\chi^2 = 38,28$; $p=0,000$).

Также в 1-ой группе исследования был выше объем кровопотери в родах ($664,3 \pm 56,69$ мл) в сравнении с контрольной ($450,8 \pm 5,72$ мл) ($\chi^2 = 3,75$; $p=0,0001$).

Необходимо отметить, что в 1-ой исследуемой группе женщины из родильного дома выписаны позднее контрольной группы – $5,4 \pm 0,21$ дня против $4,6 \pm 0,16$

дней ($\chi^2 = 3,03$; $p=0,003$).

В контрольной группе масса плода при рождении составила $3419,5 \pm 64,25$ гр. и была статистически значимо выше 1-ой исследуемой группы $3209,9 \pm 67,52$ гр. ($\chi^2 = 2,25$; $p=0,026$). В контрольной группе длина плода при рождении составила $53,1 \pm 0,30$ см против $51,6 \pm 0,27$ см в 1-ой исследуемой группе

В нашем исследовании выявлено, что в результате прогрессирующего и длительного состояния хронической гипоксии гемического, циркуляторного и тканевого характера сформировались процессы, которые негативно отразились на состоянии здоровья новорожденных. Так отдельные состояния, возникшие в перинатальный период у новорожденных, были выше в 1-ой исследуемой группе – $122,0 \pm 6,74\%$ против контрольной группы – $68,6 \pm 6,50\%$ ($p=0,0001$). Из них замедление роста и недостаточное питание (СЗРП) были статистически значимо выше в 1-ой исследуемой группе – $20,3 \pm 5,28\%$ против контрольной – $3,9 \pm 2,68\%$ ($p=0,006$). Во всех выявленных случаях СЗРП имел ассиметричную форму.

У новорожденных в 1-ой группе чаще установлена внутриутробная гипоксия и асфиксия при родах – $10,2 \pm 3,97\%$ в сравнении с контрольной – $3,8 \pm 2,68\%$.

Адаптация новорожденного к внеутробным условиям существования находится в прямой зависимости от степени зрелости его органов и систем к моменту рождения, от условий его эмбрио- и фетогенеза. В группе с анемией чаще встречались отклонения развития новорожденного в раннем неонатальном периоде ($127,1 \pm 7,71\%$) в сравнении с контрольной группой – $69,2 \pm 6,46\%$ ($p=0,0001$).

Усугубляет репродуктивное здоровье и генерализация эпидемии ВИЧ-инфекции, в связи с чем, профилактика ВИЧ становится неотъемлемой частью охраны репродуктивного здоровья населения и требует решения целого комплекса медико-социальных вопросов. Число ВИЧ-инфицированных в г.о. Тольятти, как и по всей России неуклонно возрастает. Распространенности ВИЧ-инфекции в г. Тольятти на 01 января 2014 г. составила 2525,2 на 100 тыс. населения. Превышение распространенности ВИЧ-инфекции по г.о. Тольятти по сравнению с другими территориями Самарской области, занимающей в свою очередь пятое место по России (1 369,9 на 100 тыс. населения на 01.01.2014 г.), ставит вопрос профи-

лактики распространения ВИЧ-инфекции в число первоочередных задач в решении вопроса улучшения репродуктивного здоровья женщин. Данная ситуация понятна после анализа удельного веса родов у ВИЧ-инфицированных женщин (% от всех родов) в г. Тольятти за период 2000-2014 гг. Отмечается быстрый рост этого показателя по г.Тольятти с 0,23% в 2000 г. до 2,75 % в 2014 г., колебания за последние 5 лет составили в пределах 2,55-2,91%. Впервые за последние 6 лет отмечается тенденции к снижению данного показателя. Сохраняется преобладание этого показателя в г. Тольятти над областными показателями в 1,5 раза, что подтверждает социальное неблагополучие территории и свидетельствует о необходимости продолжения мероприятий по улучшению репродуктивного здоровья населения.

Нами проанализирована медицинская документация 50 женщин с ЖДА, имеющими ВИЧ-положительный статус (2-я группа исследования). В качестве сравнения нами была выбрана 3-я группа исследования (n=61) – женщин с ЖДА, имеющих ВИЧ-отрицательный статус, которым была проведена программа профилактики. По семейному положению статистически значимо в официальном браке состояло 38,0±6,93% беременных женщин с ВИЧ+ против 73,8±5,68% в 3-ей группе ($\chi^2=14,40$; $p= 0,0001$). Вредные привычки установлены у 58,0±7,05% беременных 2-ой группы, из них 50% – курение, 6% – употребление наркотиков и 2% – злоупотребление алкогольных напитков. Наличие вредных привычек констатировано только у 14,8±4,58% женщин с ВИЧ-отрицательным статусом с ЖДА ($p= 0,0001$). Из экстрагенитальных заболеваний обращает на себя внимание статистически значимое преобладание у ВИЧ-инфицированных беременных с ЖДА заболеваний ЖКТ, вирусных гепатитов, в том числе гепатита С ($p=0,0001$).

Из особенносте акушерского анамнеза обращает на себя внимание высокий процент искусственных абортов 56,0±0,16% во 2-ой группе против 34,4±6,24% в 3-ей группе сравнения ($p=0,023$). На учет по беременности в женскую консультацию женщины с положительным ВИЧ-статусом встали в сроке 12,4±0,93 недели беременности, т.е. после 12 недель, 52% из них не получали догестационной и переконцепционной подготовки, что еще раз подтверждает необходимость её про-

ведения. В нашем исследовании было установлено, что ВИЧ-инфекция до наступления беременности была выявлена только у $56,0 \pm 7,09\%$ женщин. В период наблюдения во время данной беременности, кроме ЖДА, у женщин с положительным ВИЧ-статусом выявлены заболевания ЖКТ в $52,0 \pm 7,14\%$ против $6,6 \pm 3,21\%$ ($p < 0,001$) в 3-ей группе исследования, причем преимущественно заболевания печени – $50,0 \pm 7,14\%$. Что касается ЖДА, то у 16 беременных, а это $32,0 \pm 6,6\%$, она была выявлена при взятии на учет, во II триместре уже $84,0 \pm 5,24\%$ женщин имели клинику ЖДА.

Неспецифичные общеанемические симптомы: во 2-ой группе исследования 62% женщин жаловались на слабость, 32% – на плохой сон и снижение работоспособности, у 50% женщин отмечалась бледность кожных покровов и у 16% – снижение артериального давления (АД), в то время как в 3-ей группе исследования данные показатели составили $45,9\%$; 23% ; $37,7\%$ и $14,8\%$ соответственно.

По гематологическим показателям – в 70% это была ЖДА легкой степени, в 12% – средней степени тяжести и в 4% тяжелой. У беременных женщин 2-ой группы отмечалось снижение количества Эр с $3,9 \pm 0,05$ до $3,4 \pm 0,06 \times 10^{12}/л$, Нб – со $113,8 \pm 1,61 г/л$ до $103,9 \pm 1,57 г/л$ по триместрам беременности, несмотря на проводимое лечение. Кроме того, констатировано снижение СЖ до $10,6 \pm 0,9$ мкг/дл, повышение АЛТ до $27,0 \pm 3,54$ МЕ/л, АСТ до $26,0 \pm 3,09$ МЕ/л, щелочной фосфатазы – до $226,7 \pm 10,28$ МЕ/л, что свидетельствует об энзимологических нарушениях функции печени.

Из осложнений данной беременности статистически значимые различия в сравниваемых группах имеет частота угрозы прерывания беременности $37,7 \pm 5,3$ в 3-ей исследуемой группе, $56,0 \pm 7,0$ во 2-ой исследуемой группе ($\chi^2 = 3,4$; $p = 0,0001$) и ХПН $16,4 \pm 4,78$ в 3-ей исследуемой группе и $44,0 \pm 7,02$ во 2-ой исследуемой группе ($\chi^2 = 3,2$; $p = 0,0001$).

В нашем исследовании при анализе осложнений родового акта констатированы рост ЖДА средней и тяжелой степени в родах, преждевременного разрыва плодных оболочек, аномалий родовой деятельности, высокий процент родового травматизма у женщин 2-ой группы в сравнении с 3-ей группой ($p = 0,0001$).

Также следует отметить отрицательное влияние ЖДА – особенно у женщин 2-ой группы исследования – на состояние плода и новорожденного. Так частота гипотрофии плода почти в 10 раз выше во 2-ой группе – $40,0 \pm 7,0\%$ против $4,9 \pm 2,79\%$ в 3-ей группе сравнения ($\chi^2 = 20,59$; $p=0,0001$), а частота хронической гипоксии выше в 3 раза во 2-ой группе – $10,0 \pm 4,29\%$ против $3,3 \pm 2,3\%$ в 3-ей группе сравнения ($p < 0,05$).

Итак, изученные нами факторы риска развития анемии беременных с целью профилактики осложнений течения беременности, родов и послеродового периода: экологическая, социально-экономическая ситуации, нарушения в системе репродукции, экстрагенитальная патология, ВИЧ-инфекция приводят к истощению адаптационных возможностей организма беременных.

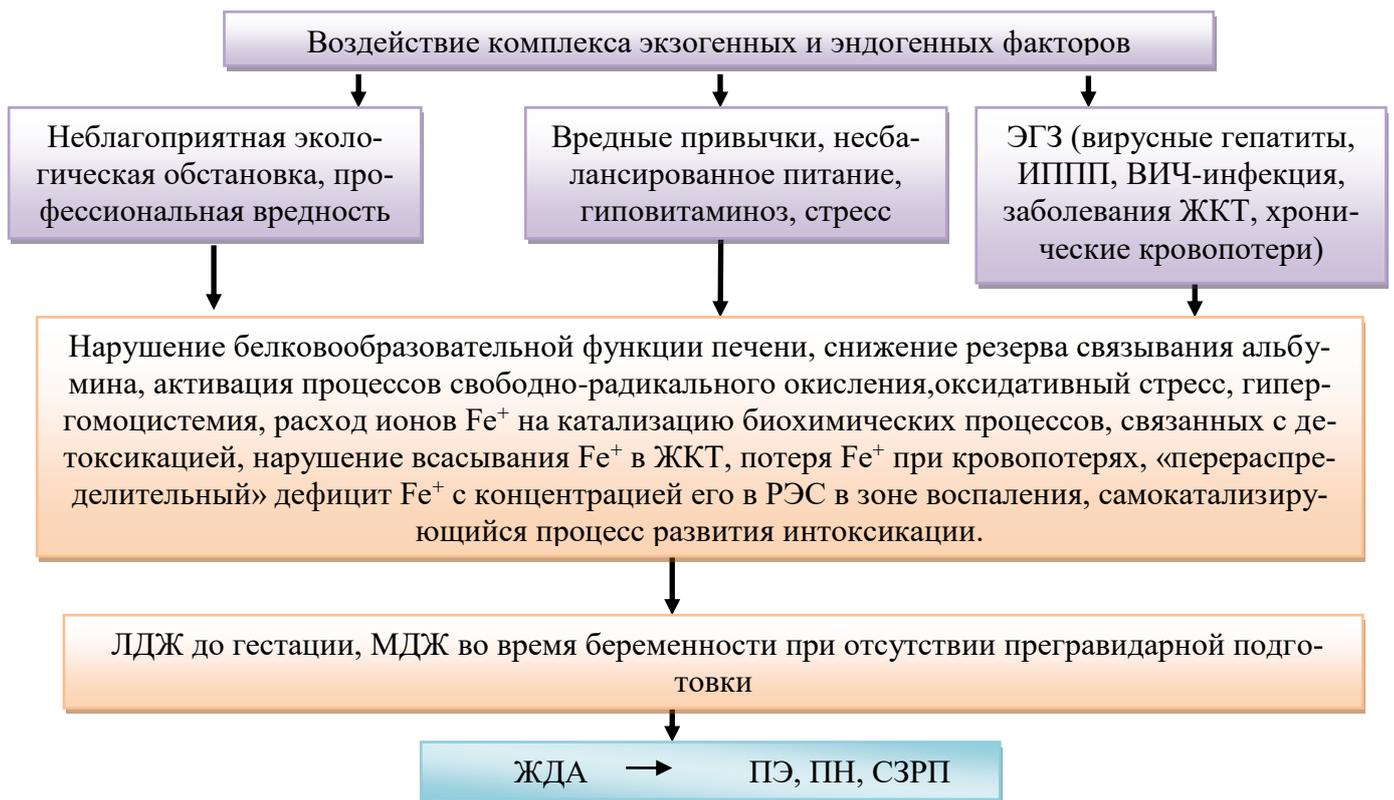


Рисунок 3.30 - Патогенетические аспекты развития железодефицитной анемии беременных в урбанизированном регионе

На рисунке 3.30 мы суммировали литературные и собственные данные, запускающие патогенетические процессы развития железодефицитной анемии беременных.

Выявленные нами особенности течения беременности, родов и послеродового периодов на фоне ЖДА требуют разработки индивидуальной программы профилактики.

Мы оценили роль НП «Здоровье», программы «Родовой сертификат» в снижении частоты анемии у беременных женщин, что позволило в г. Тольятти снизить перинатальную смертность с 6,8 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2005 г. до 5,5 на 1000 родившихся живыми и мертвыми в 2014 г., а также раннюю неонатальную смертность с 3,3 на 1000 родившихся живыми в 2005 г. до 1,2 на 1000, родившихся живыми в 2014г.

Нами проведен анализ расходов на медикаменты, в том числе препараты железа по талону №1 РС, для обеспечения ими женщин во время беременности: в целом по г. Тольятти отмечается постоянный рост – с 21,4% в 2007 г. до 32,1% в 2011 г. А с 2012 г. доля расходов достаточно стабильна и составила 29,4%, в 2012г. – 30% г. в 2013г. , 30,1% – в 2014г.

В нашем исследовании мы установили, что в результате реализации комплекса мер, принятых в результате работы Национального проекта «Здоровье» по улучшению снабжения лекарственными препаратами, в том числе препаратами железа, женщин во время беременности, материально-технической базы учреждений детства и родовспоможения, а также развития реанимационной помощи новорожденным является устойчивая положительная динамика младенческой смертности. Удельный вес женщин, вставших на учет по беременности в ранние сроки в г.Тольятти, вырос на 4,8%, по области – на 10,6%. Уменьшилась частота заболеваний во время беременности, в том числе и экстрагенитальных заболеваний у беременных. Частота анемии по г.Тольятти снизилась с 47,2% к числу закончивших беременность в 2005 г. до 24,7% в 2014 г. Снизилась и частота кровотечений в последовом и послеродовом периоде с 116,1 на 10 000 родов в 2005 г. до 79 на 10 000 родов в 2014 г. и послеродового сепсиса с 41,2 на 10 000 родов в 2005 г. до 7,8 на 10 000 родов в 2014 г.

По г.Тольятти показатель младенческой смертности снизился с 7,1 на 1000 детей до года в 2005 г. до 6,0 на 1000 детей до года в 2014 г. Динамика снижения

показателя младенческой смертности за последние десятилетия свидетельствует об эффективности реализации приоритетного НП «Здоровье», в том числе программы «Родовой сертификат».

С целью оптимизации альтернативной диагностики и своевременного проведения мероприятий первичной профилактики и раннего выявления анемии у беременных нами предлагается методика отбора в группу риска по этиологическим факторам с дальнейшей разработкой алгоритма прогнозирования риска развития патологического процесса, основанного на «неоднородной последовательной процедуре распознавания образов А.Вальда» (НППР), адаптированной для медицинских целей.

Для этого нами была разработана прогностическая таблица риска развития анемии во время беременности. Разработка проводилась в несколько этапов.

Данные анализируемых признаков мы разделили на усугубляющие и на снижающие риск развития анемии, представили их в виде таблицы факторов риска развития анемии беременных, где факторы перечислялись по степени убывания информативности.

Все это позволило визуально определить приоритетные факторы риска развития патологии, на которые необходимо воздействовать с целью снижения их влияния на развитие патологического процесса в организме. При этом оценка статистической значимости признаков показала, что наиболее информативными были поведенческие и социальные характеристики, такие как длительность вредного стажа (более 2 лет) ($J=5,34$), отсутствие периконцепционной подготовки ($J=2,30$), наличие ВИЧ-инфекции ($J=2,03$), гиперполименорея в анамнезе ($J=1,57$), социальный статус с низким доходом (учащиеся, рабочие, домохозяйки) ($J=1,30$), наличие ЭГЗ до беременности ($J=1,07$). Для прогнозирования риска развития анемии беременных на первом месте оказались значимыми признаки социального характера – отсутствие мотивации к материнству, вплоть до негативного отношения к будущему ребенку, отсутствие планирования и подготовки к беременности, а также отсутствие навыков здорового образа жизни, сниженных семейных ценностей, вплоть до сексуальной распущенности, наличие вредных привычек.

Апробация прогностической таблицы проводилась на всей исследуемой группе – 221 женщина. У женщин контрольной группы средняя сумма баллов составила $12,8 \pm 3,4$ балла, а у женщин с анемией – $33,1 \pm 3,8$ баллов ($p=0,0001$). Прогностическая таблица достоверно доказывает, что сумма баллов в группе с анемией выше, чем в контрольной.

Поиск порога принятия решения по таблице риска проводился с помощью ROC-анализа, который показала, что значение шкалы «2 балла» обладало наилучшими показателями прогностической чувствительности 95,9% и специфичности 94,1% для прогноза риска развития анемии у беременных.

Нами разработан комплексный подход к программе профилактики ЖДА у беременных женщин, минимизировав финансовые затраты.

Разработанная нами комплексная программа профилактики ЖДА у беременных (рис.3.31) включает несколько этапов:

I. Своевременная диагностика и лечение анемии у женщин репродуктивного возраста.

II. Догестационная подготовка.

III. Раннее взятие на учет по беременности, которое позволит провести обследование, направленное на выявление предлатентного и латентного ДЖ, своевременно провести консультацию терапевта/ВОП и гематолога (по показаниям). Проведение скринингового исследования на базе МПЦ с целью ранней диагностики осложнений беременности.

IV. Лечение манифестного ДЖ - нами применялись препараты Fe^{+2} , содержащие сульфат железа и аскорбиновую кислоту, фуморат железа, дополнительным компонентом которого является фолиевая кислота.

В связи с наличием побочных эффектов при приеме препаратов Fe^{+2} : боли в эпигастрии, запоры, окрашивание стула и эмали, что снижало приверженность к данным препаратам, а также для снижения развития оксидативного стресса мы применяли препараты Fe^{+3} , такие как белковый комплекс железа сукцинилата с добавлением фолатов. Переносимость препаратов Fe^{+3} у беременных была намного выше, отсутствовали побочные эффекты, что повышало приверженность

к лечению. Длительность приема препаратов железа в среднем составила $30 \pm 2,5$ дня. Следует отметить, что достоверного различия между группами сравнения на фоне лечения различными препаратами Fe по уровню Hb не обнаружено.

V. Использование немедикаментозных методов лечения: физиотерапия, аквааэробика, водноимерсионная компрессия.

VI. Введение «золотого стандарта», определение сывороточного ферритина, в стандарт обследования беременных женщин при первой явке с целью диагностики латентного дефицита железа, а так же сывороточного железа и ОЖСС. Введение дополнительного исследования ОАК в сроке 20 недель беременности, что позволит контролировать показатели Hb.

VII. Контроль за внутриутробным состоянием плода – кардиотокография (КТГ) с 28 недель беременности и ультразвуковое исследование плода (УЗИ).

Нами было проанализировано функциональное состояние плода: в 73,2% случаев установлено снижение параметров variability базального ритма сердцебиения плода, более значимое при выраженной анемии. Было зарегистрировано снижение длительности эпизодов низкой variability от $4,5 \pm 0,13$ мин. до $4,2 \pm 0,11$ мин. ($p < 0,01$) у беременных с ЖДА в сравнении с контрольной группой. Одновременно было установлено увеличение продолжительности эпизодов низкой variability. Изучение коротковолновой variability (STV) как одного из наиболее чувствительных параметров в обнаружении дистресса плода показало его снижение на 43,8%. Данный показатель не достиг критических значений (от $4,25 \pm 0,06$ мс до $4,45 \pm 0,04$ мс). У 59,2% беременных женщин с ЖДА отмечено снижение количества высокоамплитудных акцелераций. Только у 36,7% беременных с ЖДА при комплексной оценки кардиотокографической кривой, которая включала анализ нестрессового теста и основных параметров, установлен нормальный тип кардиотокограммы. В 63,6% случаев регистрировался подозрительный тип кардиотокографической кривой. При изучении данных УЗИ нами было установлено, что у беременных с ЖДА систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточной артерии с увеличением срока гестации повышалось от $3,22 \pm 0,08$ до $3,64 \pm 0,08$, индекс резистентности (ИР) превышал 95 перцентиль

нормативных значений. Появление дикротической выемки в спектре кровотока в 4,6% случаев указывало на глубокие изменения маточно-плацентарной гемодинамики и развитие хронической плацентарной недостаточности в группе беременных с ЖДА.

VIII. Проведение ежемесячно исследование ОАК при выявлении положительного ВИЧ-статуса, назначение препаратов железа в профилактической дозе.



Рисунок 3.31 - Принципы ведения женщин высокого риска развития анемии беременных на основе модели междисциплинарного и межведомственного взаимодействия

С целью оценки эффективности комплексной программы профилактики анемии у беременных нами был проведен сравнительный анализ двух групп. 1-я группа – 59 беременных с анемией до внедрения программы и 3-я группа – 61 беременная с анемией после внедрения программы. Обе группы были идентичны по региону проживания, возрасту, семейному положению, паритету беременности, профессиональному признаку, т.е подобраны по признаку «копи-пара». В 3-ей исследуемой группе 72,1% женщин прошли переконцепционную подготовку к бе-

ременности и все (100%) догестационную подготовку в полном объеме, что привело к снижению заболеваний ЖКТ, ВЗОМТ, в том числе ИППП, а также отказу женщин от вредных привычек. У 39,3% 3-ей группы после проведения лечения в III триместре не выявлено клиники ЖДА. При анализе тяжести клинического течения ЖДА в группах отмечается легкое течение патологии, низкий процент выявления анемии в I триместре, колебания уровня Hb от $118,5 \pm 1,38$ до $108,3 \pm 0,84$ г/л в III триместре беременности, содержание Эр с $4,0 \pm 0,05 \times 10^{12}$ /л до $3,6 \pm 0,04 \times 10^{12}$ /л, нормальный уровень щелочной фосфатазы и сывороточного железа. Женщины 3-ей группы исследования предъявляли в 2 раза меньше жалоб, чем 2-ой группы.

Нами было проведено выборочное исследование женщин высокой группы риска развития анемии беременных, в результате которого гематологические показатели крови в 100% выявили предлатентный или латентный ДЖ. После правильно проведенной догестационной подготовки в группе исследования проявление МДЖ в I триместре выявлено только в 20 %, а в контрольной группе МДЖ отсутствовал. Гематологические показатели (Эр, Hb, МСН, МСНС) при выборочном исследовании беременных высокого риска были статистически значимыми ($p=0,0001$) в группе исследования в сравнении с контролем. На 2,5% отмечалось повышение сывороточного железа в исследуемой группе.

Таким образом, была доказана эффективность разработанной нами комплексной программы профилактики, которая при правильно проведенной догестационной подготовке в группе высокого риска развития анемии у беременных, позволяет значительно снизить риск развития ЖДА во время беременности, в 2 раза снизить частоту преэклампсии, в 7 раз - проявления МДЖ в родах, в 3-8 раз - аномалии родовой деятельности и родового травматизма матери, в 7 раз - гипотрофию плода.

ИТОГИ ВЫПОЛНЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

(ВЫВОДЫ)

1. Репродуктивное здоровье женского населения урбанизированного региона и демографические показатели характеризуются снижением численности женщин фертильного возраста с 212,7 тыс. (2000г.) до 187 тыс. человек (2014г.), высоким уровнем экстрагенитальных заболеваний (70%), гинекологической заболеваемости девочек-подростков (152,2 на 1000 в 2014г.), искусственных абортов (16,6 на 1000 женщин фертильного возраста), частоты родов у ВИЧ-инфицированных женщин (2,75%), заболеваний, осложнивших роды (14000 на 10000 родов), послеродовой инфекции (50,7 на 10000 родов) и акушерских кровотечений (200 на 10000 родов), инфекционных болезней новорожденных в перинатальном периоде (8,7%), что статистически значительно превышает показатели контрольной группы.

2. Частота ЖДА беременных составила 51,36%. Значимыми факторами риска развития анемии беременных в регионе являются: длительность вредного стажа более 2-х лет ($J=5,34$); отсутствие периконцепционной подготовки ($J=2,3$); наличие ВИЧ-инфекции ($J=2,03$); гиперполименорея в анамнезе ($J=1,57$); социальный статус женщин с низким доходом ($J=1,3$); наличие экстрагенитальных заболеваний до беременности ($J=1,05$).

3. Беременность у женщин с анемией осложняется преэклампсией (44,1% против 21,6% в контроле; $p=0,013$); гестационным пиелонефритом (13,6% против 3,9% в контроле; $p=0,008$); хронической плацентарной недостаточностью (27,1% против 3,9% в контроле; $p=0,049$). Из осложнений родового акта статистически значимые различия отмечены в частоте аномалий родовой деятельности (20,3% против 11,8% в контроле; $p=0,03$) и кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах (6,8% против 0% в контроле; $p=0,04$). Из заболеваний раннего неонатального периода отмечается увеличение замедления роста и недостаточное питание новорожденных (20,3% против 3,9% в контроле; $p = 0,006$).

4. Частота выявленной ВИЧ-инфекции во время беременности и родов за последние 15 лет выросла в регионе в 10 раз (с 0,23% до 2,75%). Медико-

социальная характеристика данной когорты женщин выявила высокий процент внебрачных беременностей (62%), вредных привычек (58%), перенесенных гепатитов (54%) и искусственных абортов в анамнезе (56%). Течение анемии характеризовалось тяжестью и низкой эффективностью медикаментозной коррекции у 58% беременных с ВИЧ положительным статусом и ЖДА ($p=0,0001$); острой гипоксией плода в родах (40% против 4,9% в контрольной группе; $p=0,0001$).

5. Разработка и внедрение комплексной программы профилактики анемии беременных в регионе привело к снижению частоты данной патологии с 51,4 до 24,7%, снижению ЭГП с 55,9% до 34,4% ($p=0,018$), ИППП – с 27,1% до 4,9% ($p=0,0001$), преэклампсии – с 44,1% до 19,7% ($p=0,004$), замедление роста и недостаточного питания новорожденного – с 20,3 до 1,7 0 % ($p=0,0001$), вредных привычек – с 33,9% до 14,8% ($p=0,014$). Периконцепционную подготовку в полном объеме прошли 72,1% женщин группы высокого риска (против 42,4% до внедрения программы ($p=0,018$)).

6. Эффективность влияния НП «Здоровье» на репродуктивные и демографические показатели в регионе обусловлено высокими финансовыми вложениями (215,1 млн руб.), в том числе на медикаментозное обеспечение – 55,4 млн. руб., что привело к увеличению рождаемости с 10,8 до 12,0 на 1000, увеличению на 4,8% раннего взятия на учет по беременности, снижению экстрагенитальных заболеваний на 25,5%, материнской смертности с 8,9 на 100 000 живорожденных до 2,5 на 100 000 живорожденных, перинатальной смертности с 11,1% до 5,3%.

7. Разработанная таблица факторов риска развития анемии беременных обладает высокой специфичностью (94%), чувствительностью (90%) и диагностической точностью (91%), а комплексная программа профилактики снижает относительный риск ($OR=31$ (95%ДИ - 30-32) и абсолютный риск ($PAR=27$ (95% ДИ – 26-28) при $OR=0,2$ (95% ДИ - 0,08-0,53), ЧБНЛ = 4 (95% ДИ – 3-5), что подтверждает эффективность предложенной нами программы профилактики и позволяет оптимизировать подход к алгоритму ведения женщин с данной патологией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании групп высокого риска по развитию анемии беременных использовать в практике работы женской консультации разработанную нами прогностическую таблицу, позволяющую учитывать общепринятые и региональные факторы риска.

2. При проведении прегравидарной подготовки, учитывая региональные факторы риска, назначать всем женщинам препараты железа в дозе 60—100 мг\сут. Женщинам из группы высокого риска по развитию ЖДА во время беременности проводить углубленное исследование айрон-статуса (Нв, СЖ, СФ) для индивидуального подбора дозы препаратов железа и назначения им дополнительно гепатопротекторов и энтеросорбентов.

3. Для профилактики развития анемии у беременных и снижения её частоты у родильниц формировать группы высокого риска и направлять их на терапевтический консилиум и роды в МПЦ с целью снижения гестационных осложнений.

4. С целью снижения частоты и тяжести анемии беременных, сохранения репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста проводить своевременную диагностику ВИЧ-инфекции и реализацию программы борьбы со СПИД на региональном уровне. В программу догестационной подготовки супружеских пар включить проведение претестового консультирования на ВИЧ и ИППП.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Проведенное исследование не исчерпывает всей глубины комплексной программы профилактики железодефицитной анемии беременных. В качестве перспектив дальнейшей разработки темы мы считаем необходимым сделать акцент на выявление общих патогенетических механизмов развития гестационных осложнений у жительниц урбанизированных регионов с позиции оксидативного стресса, определить персонафицированные схемы профилактики, обратив внимание на антиоксидантную терапию и использование немедикаментозных методов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АО - антиоксиданты
- АПУ – амбулаторно-поликлинические учреждения
- АТПК – акушерско-терапевтический-педиатрический комплекс
- ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза
- ВМК – витаминно-минеральный комплекс,
- ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии
- ГБО – гипербарическая оксигенация
- ДЖ – дефицит железа
- ДИ – доверительный интервал
- ДК – диагностический коэффициент
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖДА – железодефицитная анемия
- ЖДС – железодефицитные состояния
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИППП – инфекции передаваемые половым путем
- КДО – консультативно- диагностическое отделение
- КНТ – коэффициент насыщения трансферрина
- КСГ – клинико-статистическая группа
- ЛДЖ – латентный дефицит железа
- ЛЖСС – латентная железосвязывающая способность сыворотки
- ЛС – лекарственное средство
- МДЖ – манифестный дефицит железа
- МПЦ – межрайонный перинатальный центр
- НМТ – низкая масса тела
- НП – национальный проект
- НППР – неоднородная последовательная процедура распознавания
- ОАК – общий анализ крови
- ОВОП – отделение врачей общей практики
- ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки крови,

ОНРП – отслойка нормально расположенной плаценты
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПДЖ – прелатентный дефицит железа
ПЖ – препараты железа
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РС – родовый сертификат
САР – снижение абсолютного риска
СЖ – сывороточное железо
СЗРП – синдромом задержки развития плода
СОР – снижение относительного риска
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
СФ – сывороточный ферритин
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность
ЦП – цветовой показатель
ЧИК – частота исходов в контрольной группе
ЧИЛ – частота в группе лечения
ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, что бы исключить неблагоприятный исход
ЭГЗ – экстрагенитальные заболевания
ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
Эр – эритроциты
Fe – железо
Fe⁺² – двухвалентное железо
Fe⁺³ – трехвалентное железо
МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСНС – средней концентрации гемоглобина в эритроците
Hb - гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, О.В. Оптимизация терапевтической помощи беременным с экстрагенитальными заболеваниями : На примере города Тольятти Самарской области : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.05 Сам. гос. мед. ун-т./ Агафонова Ольга Вячеславовна – Самара, 2002. – 26с.
2. Адамян, Л.В. Репродуктивное здоровье семьи в условиях воздействия вредных факторов окружающей среды / Л.В. Адамян, О.В. Сивочалова // Пробл. репродукции. – II междунар. конгресс по репродуктивной медицине «Репродуктивное здоровье семьи». – 2008. – С. 11-12.
3. Айламазян, Э.К. Акушерство. Национальное руководство./ Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков и др. // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1200 с.
4. Айламазян, Э.К. Акушерство: учебник для студентов медицинских вузов.– 7-е изд., доп. изд. / Э.К. Айламазян // СПб.: СпецЛит, 2010. – 588 с.
5. Айламазян, Э.К. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян, Т.В. Беляева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т.ЛII, №2. – С. 4-10.
6. Антимонова, М.Ю. Профилактика гестационных осложнений: пути решения проблемы в регионе на примере лечения анемии беременных / М.Ю. Антимонова, С.А. Вдовенко, С.В. Цуркан, В.А. Пономарев // Русский медицинский журнал. – 2006. – №7. – С. 1-3.
7. Апресян, С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях./ С.В. Апресян, В.Е.Радзинский // М.:ГЭОТАР, 2009. – 464 с.
8. Аристова, И.В. Магнитолазерная терапия в комплексе лечения анемии у беременных: автореферат дис. к.м.н.: 14.03.11./ Аристова Инна Владимировна. – Томск, 2013. – С. 25.
9. Аристова, И.В. Особенности раннего неонатального периода новорожденных от матерей с анемией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / И.В.Аристова, С.Ю.Юрьев // IV Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины. «Современная перинатология: организация, технологии и качество»: Тез. докл. – Москва, 2009. – С. 12.

10. Аристова, И.В. Оценка эффективности комплексной терапии анемии беременных / И.В.Аристова, Е.Ф.Левицкий, С.Ю.Юрьев // Физиотерапевт. – 2010. – №10. – С. 31 – 36.

11. Балтер, Р.Б. Влияние техногенной нагрузки среды обитания на гинекологическое здоровье жительниц г.о. Самара:проблемы и пути их решения: автореф. дис. ... д-р мед. наук: 14.01.01./ Балтер Регина Борисовна. – Самара, 2012. – 43 с.

12. Баркова, Э.Н. Способ прогноза анемии у беременных. / Э.Н. Баркова, Н.В. Петриченко, Н.С. Созонова // Патент на изобретение №: 2530586, от 10.10.2014 г.

13. Беженарь, В.Ф. Анализ комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин/ В.Ф. Беженарь, Е.Ф. Кира, Ю.В. Цвелев, А.Е. Антушевич, А.М. Никифорова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – Т.ЛII, №2. – С. 35-46.

14. Белоконева, Т.С. Клинические особенности течения беременности на фоне ВИЧ-инфекции и её исходы. / Т.С. Белоконева, Л.Ю. Гогель, И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков // Сборник. Перинатальная медицина. – Самара. – 2015. – С.34—39.

15. Белоцерковцева, Л.Д. Проблемы эффективности терапии железодефицитной анемии у беременных / Л.Д. Белоцерковцева, П.В. Буданов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – №11 (3). – С. 80-85.

16. Боечко, Е.А. Родовой сертификат как организационно-экономический механизм совершенствования медицинской помощи матери и ребенку / Е.А. Боечко // Социальная политика и социальное партнерство. – 2011. – № 2. – С. 42-50.

17. Бубнова, М.Г. Основы клинической эпидемиологии и доказательной медицины. / М.Г. Бубнова, Е.К. Бутина, Выгодин В.А.// Учебное пособие под редакцией академика РАМН, профессора Р.Г.Оганова. – М.: Силиция – Полиграф, 2010. – 136 с.

18. Бугакова, И.О. Особенности течения беременности, родов, показателей метаболизма при беременности, осложненной железодефицитной анемией, пути коррекции: автореферат дис. к.м.н. 14.01.01./Бугакова Инна Олеговна – Самара,

2003. – С. 25.

19. Буданов, П.В. Дефицит железа у беременных – прагматичный подход к профилактике / П.В. Буданов // Трудный пациент. – 2014. – №12. – С. 16-22.

20. Буданов, П.В. Проблемы эффективности коррекции (латентного) дефицита железа у беременных/ П.В. Буданов, З.М. Мусаев // Трудный пациент. – 2011. – Т.9, №8-9. – С. 6-12.

21. Бурлев, В.А. . Алгоритм диагностики и лечения железодефицитных состояний у гинекологических больных/ В.А.,Бурлев, Е.Н. Коноводова //Фарматека. – 2012. - № 12. - С.66-72.

22. Бурлев, В.А. Железодефицит у беременных/ В.А. Бурлев // Пробл. репродукции. – 2002. – №4. – С. 29-33.

23. Бурлев, В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Акушерство и неонатология. –2-е изд., перераб. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – Т1. – С. 393-405.

24. Бурлев, В.А. Лечение железодефицитной анемии с миомой матки / В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, О.Э.Барабанова // Гинекология. – 2003. – №4. – С. 174-178.

25. Бурлев, В.А.Эффективность лечения манифестного дефицита железа у беременных с различным уровнем эндогенного эритропоэтина / В.А Бурлев, Е.Н.Коноводова, В.Л.Тютюнник, Н.А. Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013. – Т12, №1. – С. 28-34

26. Бутова, Е.А. Обоснование дозы железосодержащих препаратов при лечении беременных и родильниц, страдающих железодефицитной анемией / Е.А. Бутова, А.А. Головин, Л.И. Яремчук // Мать и дитя : материалы 4-го Рос. форума. – М., 2002. – Ч. 1. – С. 205.

27. Буштуева, К.А. Методы и критерии оценки состояния здоровья населения в связи с загрязнением окружающей среды./ К.А.Буштуева, И.С. Случанко. – М.: Медицина, 1979. – 160 с.

28. Быков, В.О. Железодефицитные состояния у детей. Методическое посо-

бие / В.О. Быков, Э.В. Водовозова. – Ставрополь, 2010. – С.17-19

29. Вальд, А. Последовательный анализ / А. Вальд. – М.: Физматгиз, 1960. - 328 с.

30. 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.

31. Виноградова, М.А., Анемия при беременности: алгоритмы диагностики и лечения железодефицита./ Виноградова М.А., Федорова Т.А., Рогачевский О.В. // Акушерство и гинекология - 2014. - №8. - С.137-141.

32. Волошин, Г.Я. Распознавание образов. Учебное пособие / Г.Я. Волошин // Дальнаука. – 2000. – 75 с.

33. Воробьев, А. И. Протокол ведения больных «Железодефицитная анемия»/ А. И. Воробьев, В. И. Кулаков, Е.А. Гогин, В.А. Буланова // М.: Ньюдиамед, 2005. – 76 с.

34. Генкин, А.А О последовательной стратегии Байеса и механизме принятия решений в интеллектуальной системе. / А.А. Генкин // ОМИС. Клин. лаб. диагностика. 1998. - №- 4. – С. 42–49.

35. Генкин, А.А. Вычислительные методы распознавания патологических процессов в медицине [Текст] / А.А. Генкин, Г.В. Гублер - Медицина, 1970. - 315 с.

36. Гланц, С. Медико-биологическая статистика: [пер. с англ.] / С. Гланц // М.: Практика, 1998. – 459 с.

37. Городецкий, В.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия: диагностика и лечение: методические рекомендации./ В.В. Городецкий, О.В. Годулян // М.: ИД Медпрактика, 2008. – 28 с.

38. Гороховская, Г.Н. Железодефицитная анемия у беременных / Г.Н. Гороховская, Ю.О. Зимаева и др. // Трудный пациент. – 2007. – № 9. – С.35–41.

39. Грацианская, А. Н. Железодефицитная анемия: Ферро-Фольгамма / А. Н. Грацианская // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 35. – С.1786-789.

40. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины [Текст]: [пер. с англ.] / Т.

Гринхальх // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.: ил.

41. Громова, О.А. Актуальные вопросы витаминно–минеральной коррекции у беременных и кормящих. Данные доказательной медицины: метод. рек. для врачей / О.А. Громова // М. – 2010. – 114 с.

42. Громова, О.А. Клинические и молекулярные аспекты эффективного и безопасного лечения анемии. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.К. Хаджидис // М.: ЮНЕСКО, 2010. – 53 с.

43. Громова, О.А. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.К. Хаджидис // Земский Врач. – 2010. – № 2. – С. 1-8.

44. Громова, О.А. Систематический анализ молекулярных механизмов воздействия железа, меди, марганца в патогенезе железодефицитной анемии / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, А.К. Хаджидис // Клиническая фармакология и фармаэкономика. – 2010. – № 1. – С. 1-9.

45. Гублер, Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии./ Е.В. Гублер // Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1990. – 176 с.

46. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов [Текст] / Е.В. Гублер // Л.: «Медицина», 1978. – 296 с.

47. Гублер, Е.В. Основы клинической информатики и ее применение при угрожающих состояниях у детей. Учебное пособие. / Е.В. Гублер; Под редакцией профессора И.М.Воронцова //Л., 1989. – 99с.: ил.

48. Давыдова, А. Ю. Железодефицитная анемия в XXI веке: ионные и неионные препараты железа, практические рекомендации для беременных / Ю. В. Давыдова, А. Ю. Лиманская, А. О. Огородник // Здоровье женщины. – 2013. – № 3. – С. 25.

49. Даниялова, Х.М. Железодефицитная анемия у беременных. Клиника, диагностика, профилактика и лечение / Х. М. Даниялова, М. М. Умаханова, Г. Л. Доронин // Проблемы женского здоровья. – 2013. – Т.8, № 1. – С. 58-62.

50. Дворецкий, Л. И. Железодефицитная анемия в реальной клинической практике / Л. И. Дворецкий // Фарматека. – 2012. – № 2. – С. 78-84.

51. Дворецкий, Л.И. Свободнорадикальные процессы у больных железодефицитной анемией на фоне лечения препаратами железа./ Л.И. Дворецкий, Е.А. Заспа, П.Ф. Литвицкий, С.Б. Болевич, Н.И. Меньшова // Терапевтический архив. – 2006; – 78(1):52–57.

52. Демихов, В.Г. Этиология и патогенез анемии беременных / В.Г. Демихов // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. – Т. 3. – № 1. – С. 36-42.

53. Денисенко, Л.Н. Факторы риска возникновения железодефицитной анемии у беременных женщин./ Л.Н. Денисенко, В.Н. Наумова // Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической стоматологии: сборник научных трудов. – Волгоград: ООО «Бланк», 2009. – 432 с.: илл. – Том № 66.

54. Деревцов, В.В. Влияние родоразрешения беременных с анемиями на адаптацию и функциональное состояние вегетативной нервной системы новорожденных в раннем неонатальном периоде / В.В. Деревцов // Акушерство и гинекология. – 2010. – №6. – С. 37-41.

55. Докуева, Р.С.-Э. Дефицит железа у беременных: профилактика и лечение / Р.С.-Э. Докуева, Н.В. Дубровина // РМЖ. – 2014. – № 19. – С. 1418-1421.

56. Дроздов, В.Н. Обмен железа и коррекция его физиологического дефицита / В.Н. Дроздов // Врач. – 2007. – № 5. – С. 16-18.

57. Евсеев А.А. Принципы лечения железодефицитной анемии у женщин с гинекологической патологией / А.А. Евсеев, О.Ю. Пивоварова, А.В. Аграновская // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 10. – С. 111-115.

58. Егорова, Е.С. Основные принципы лечения анемии и тромбофилического состояния у беременных и родильниц. / Е.С. Егорова // Акушерство, гинекология, репродуктология.– 2014. – т. 8. – № 3. – С. 65-70.

59. Есаян, Р.М., Прозоровская Е.Н., Балушкина А.А. Профилактика осложнений гестационного периода при железодефицитных состояниях. / Р.М. Есаян, Е.Н. Прозоровская, А.А. Балушкина // РМЖ – 2015. – № 20. – С. 1213-1217.

60. Жаров Е.В., Серов В.Н. Влияние витаминно-минерального комплекса «Алфавит Мамино здоровье» на содержание некоторых витаминов и микроэле-

ментов у здоровых женщин при прогрессировании беременности / Е.В. Жаров, В.Н Серов // РОАГ – 2007. – №1. – С.15-17.

61. Жетишев, Р. А. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей первого года жизни / Р. А. Жетишев, Д. Р. Архестова, И. С. Жетишева, Е. А. Камышова // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 89-94.

62. Жирова, Н.В. Особенности течения беременности у женщин в зависимости от функционального состояния сосудистого эндотелия и его роль в формировании хронической плацентарной недостаточности : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.В. Жирова. – Барнаул, 2004. – 24 с.

63. Жмудяк, М.Л. Диагностика заболеваний методами теории вероятностей [Текст] / М.Л. Жмудяк, А.Н. Повалихин, А.В. Стребуков [и др.]; Алт. гос. тех. ун-т им. И.И. Ползунова. – Барнаул : изд-во АлтГТУ, 2006. – 168 с.

64. Занько, С.Н. В железных тисках обстоятельств / С.Н., Занько, В.С. Петухов // Status Praesens. – 2015. – №4 (27). – С. 156-133.

65. Зимина, Э.В. Управленческий потенциал здравоохранения как условие эффективной модернизации отрасли / Э.В. Зимина, А.В. Ермолин, В.О. Артемова // Здравоохранение. – 2011. – №9. – С.59–64.

66. Казюкова, А. М. Трудности диагностики и лечения дефицита железа и железодефицитной анемии / Т. В. Казюкова, А. М. Алиева, Н. Н. Шевченко // Педиатрия. – 2013. – Т.92, № 2. – С. 77-85.

67. Кан, Н. Е. Эффективная терапия железодефицитной анемии легкой степени у беременных и родильниц / Н. Е. Кан, Р. С. Докуева, А. А. Балущкина [и др.] // Фарматека. – 2013. – № 3. – С. 25-30.

68. Кан, Н.Е. Рациональная терапия железодефицитной анемии у беременных / Н.Е. Кан, А.А. Балущкина, Р.С.-Э. Докуева, В.Л. Тютюнник // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – № 11(6) – С. 38-43.

69. Карпов, О.И. Ферлатум - инновационная технология для безопасного лечения железодефицитной анемии / О.И. Карпов, А.М. Тайпурова // Вопр. гинекологии, акушерства, и перинатологии. - 2006. - Т. 5, № 1. - С. 96-100.

70. Касабулатов, Н.М. Железодефицитная анемия беременных / Н.М. Каса-

булатов //Русский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 18-21.

71. Ковригина, Е.С. Современные методы диагностики железодефицитной анемии у беременных и критерии оценки эффективности ферротерапии / Е.С. Ковригина, Е.Г. Казанец и соавт. //Гинекология. – 2005. -Том 7, №2. - с. 90-93.

72. Коноводова, Е.Н. Лечение дефицита железа у родильниц рекомбинантным эритропоэтином / Е.Н. Коноводова, В.А.Бурлев, Н.В. Орджоникидзе, В.Л. Тютюнник, Т.Э. Карапетян // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 3. – С. 35-38.

73. Коноводова, Е.Н. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): автореферат дисс. ... доктора мед. наук.14.01.01./ Коноводова Елена Николаевна – М. – 2008.

74. Коноводова, Е.Н. Клинический протокол. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц / Е.Н. Коноводова, В.Н. Серов, В.А. Бурлев, В.А. Тютюнник, Н.Е. Кан, Т.А. Протопопова, Г.Т. Сухих //Акушерство и гинекология. – 2012. – № 4/2. – С. 3-9.

75. Коноводова, Е.Н. Эффективность терапии латентного дефицита железа у беременных / Е.Н. Коноводова, В.А.Бурлев, В.Л.Тютюнник, Н.А. Якунина, А.А. Подымова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2011. – Т. 10, № 5. – С. 26-30

76. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика./Г.П.Котельников, А.С.Шпигель// Монография. Изд. 2-е перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2012. – 242 с.

77. Кравченко, Е.Н. Клиническая эффективность препарата СИДЕРАЛ при лечении железодефицитной анемии у беременных / Е.Н. Кравченко, О.Ю. Цыганкова, К.П. Кропмаер // Практическая медицина. – 2012. – № 9 (65) – С. 227-230

78. Кулаков, В.И. Неионные препараты железа в лечении железодефицитной анемии у беременных / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, М.Ю. Соколова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 48-52.

79. Ланг, Т.А Как описывать статистику в медицине: аннот. рук. для авт., ред. и рец.; пер. с англ., под ред. В.П. Леонова / Т.А. Ланг, М. Сесик– М.: Практи-

ческая медицина, 2011. – 480 с.

80. Лебедев, В.А. Патогенез и терапия железодефицитной анемии беременных. / В.А. Лебедев, В.М. Пашков // Трудный пациент. – 2011. – № 2-3. – С. 8-12.

81. Левандовский, И.В. Фармакологические свойства препарата Фенюльс / И.В. Левандовский // Мать и дитя: материалы 3-го Рос. форума : Стенограмма науч. симп. «Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии». – М., 2001. – С. 10-13

82. Линева, О. И. Профессия акушера-гинеколога: взгляд клинициста, психолога и юриста. / О. И. Линева, О. А. Хашина, И. А. Шмелев; ФА по здравоохранению и соц. развитию, ГОУ ВПО "СамГМУ". – Самара. – 2010 г. – 366 с.

83. Линева, О.И. Прогнозирование и профилактика нарушений репродуктивной системы у работниц конвейерного производства в автомобилестроении: дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук./ О.И. Линева. – Киев. – 1990.

84. Линева, О.И. Профилактика гестационных осложнений в I триместре беременности / О.И. Линева, А.В. Казакова, Л.Д. Соловова // Кремлевская медицина. – 2012. – № 1. – С. 166-168

85. Линева, О.И. Холистическая модель охраны репродуктивного здоровья [Текст] / О.И. Линева, Т.Ю. Филиппова, А.А. Лашкина. – Самара. – 2007. – С. 31.

86. Липатов, И.С. Система оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности. / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, О.А. Кутузова // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2015. – № 5-6. – С. 20-26.

87. Литвицкий, П.Ф. Патофизиология: учебник: в 2 т. /П.Ф. Литвицкий. – М.: Гоэтар-Мед. – 2002. – Т. 2. – С. 688.

88. Ловцова, Л.В. Клиническая эффективность и безопасность препарата мальтофер / Л. Ловцова, В. Кузин, Е. Осипова // Врач. – 2013. – № 8. – С. 56-58.

89. Ловцова, Л.В. Влияние препаратов железа на процесс перекисного окисления липидов при лечении железодефицитной анемии у беременных./ Л.В. Ловцова // Медицинский альманах. – 2011. – №4. – С. 177-180.

90. Лысо,в Н.А. Физиология и патология обмена железа при беременности. Монография. / Н.А. Лысов, В.В. Горячев. – Самара. – 2011. – 120 с.

91. Макацария, А.Д. Современные подходы в лечении железодефицитных анемий у беременных / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Н.В. Самбулова, и др. // Фарматека. – 2005. – № 15. – С. 6-9.

92. Маликова, Г.Б. Выявляемость дефицита железа и информативность диагностических тестов при оценке депо железа у беременных / Г.Б. Маликова, М.А. Махмудов, А.А. Бугланов // Проблемы гематологии. – 2001. – № 4. – С. 42-44.

93. Малкоч, А.В. Железодефицитные состояния и железодефицитная анемия у женщин детородного возраста / А.В. Малкоч, Л.А. Анастасевич, Н.Н. Филатова // Лечащий врач. – 2013. – № 4. – С. 37.

94. Мальцева, Л.И. Инновационные подходы к коррекции микронутриентного статуса беременных и кормящих женщин / Л.И. Мальцева. //Акушерство и гинекология. – 2012. – № 1. – С. 56.

95. Мальцева, Л.И. Состояние и перспективы развития акушерско-гинекологической службы в Приволжском федеральном округе / Л.И. Мальцева. // Медицинский альманах. – 2007. – № 1. – С. 73-77.

96. Манухин, И.Б. Оптимизация комплексного лечения беременных с гестозом и фетоплацентарной недостаточностью/ И.Б. Манухин, Е.В. Маркова, Р.И. Стрюк // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 81-84.

97. Мартиросян, С.В. Профилактика осложнений беременности и родов при железодефицитной анемии на Крайнем Севере.// Автореф. дис. к. м. н. – Екатеринбург. – 2006. – 24с.

98. Мартынова, Е. Роль железа в организме человека в постнатальном развитии и необходимость коррекции его уровня / Е. Мартынова // Врач. – 2012. – № 9. – С. 82-85.

99. Мерков, А.М. Санитарная статистика (пособие для врачей) / А.М. Мерков, Л.Е. Поляков// - Л., Медицина, 1974. – 384с.

100. Милованова, Л. Ю. Железа (III) гидроксид полимальтозат – препарат нового поколения для лечения железодефицитной анемии / Л. Ю. Милованова, Ю. С. Милованов, Л.В. Козловская // Врач. – 2013. – № 1. – С. 54-57.

101. Михок, Г. Выборочный метод и статистическое оценивание. Пер. с

рум. В.М.Остиану; Под ред. В.Ф.Матвеева. / Г. Михок, В. Урсану -М.: Финансы и статистика, 1982. -245 с.]

102. Мозговая, Е.В. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса Элевит Пронаталь для профилактики железодефицитной анемии и гестоза при беременности. / Е.В. Мозговая, В.М. Прокопенко, Т.И. Опарина, Т.Д. Новикова // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 89-94.

103. Морозова, А.А. Способ прогнозирования развития железодефицитной анемии (варианты). / А.А. Морозова, Г.Ш. Сафуанова, Э.К. Хуснутдинова, А.Н. Чепурная // Патент на изобретение №: 2187812, от 20.08. 2002 г.

104. Мурашко, А.В. Железодефицитная анемия во время беременности / А.В. Мурашко // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 94-101.

105. Мурашко, Л.Е. Объемный транспорт кислорода у беременных с анемией и гестозом при лечении Ферро-Фольгаммой./ Л.Е. Мурашко, Е.Н. Коноводова, В.А. Бурлев, Ж.А. Сопоева // РМЖ. – 2002. – Том 10 № 7. – С. 364-367.

106. Никитин, Е.Н. Железодефицитные анемии в разные периоды беременности / Е.Н. Никитин, О.Н. Долгова, А.А. Шишкина, М.В. Юшкова, В.А. Мананков // Практическая медицина. – 2011. – № 50. – С. 93.

107. Нишанова, Ф.П. Влияние мембранного плазмофереза на центральную и периферическую гемодинамику у беременных с пиелонефритом и анемией / Ф.П. Нишанова, Н.А. Файзиева, Д.Б. Насретдинова // Мать и дитя: материалы IX Рос. форума. – М., 2007. – С. 175.

108. Ногаева, М.Г. Частота встречаемости экстрагенитальной патологии у беременных женщин / М.Г. Ногаева, С.В. Тулеутаева // Трудный пациент. – 2011. – Т. 9. – № 12. – С. 39-42.

109. Овчинникова, О.В. Железодефицитная анемия у беременных: новые подходы к лечению / О.В. Овчинникова, В.В.Лазуренко, О.В. Мерцалова, М.И. Антонян // Международный медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 56-62.

110. Пашаев, А.Д. Предгравидарная подготовка женщин с железодефицитной анемией. / А.Д. Пашаев, С.-М.А. Омаров. – Махачкала: Типография ДНЦ РАН. – 2007. – 134 с.

111. Пересада, О.А. Железодефицитная анемия при беременности / О.А. Пересада, Г.С. Котова, И.И. Солонко // Медицинские новости. – 2015. – № 2. – С. 6-12.
112. Петриченко, Н.В. Патологические аспекты прогнозирования анемии беременных / Н.В. Петриченко // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – № 4.Т. 5. – С. 291-295.
113. Подзолкова, Н.М. Железодефицитная анемия беременных / Н.М. Подзолкова, А.А. Нестерова, С.В. Назарова и др. // Гинеколог. – 2005. – № 10. – С. 45-52.
114. Полунина Т.Е., Маев И.В. Синдром перегрузки железа / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Медицинский совет – 2008. – № 9-10. – С.54-61.
115. Протопопова, Т.А. Железодефицитная анемия и беременность / Т.А. Протопопова // РМЖ. – 2012. – 17: 862-867.
116. Путин, В.В. Послание президента Федеральному собранию / В.В. Путин // «Российская газета», № 5960 от 13 декабря 2012 г.
117. Радзинский, В.Е. Акушерская агрессия. Монография / В.Е. Радзинский – М: StatusPraesens, 2011. – 688 с.
118. Радзинский, В.Е. Альтернативные подходы к анемии беременных / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 3. – С. 65-67.
119. Радзинский, В.Е. Анемия и беременность: проблемы и перспективы / В.Е. Радзинский, Е.В. Радзинская // Практикующему врачу гинекологу. – 2010. – № 17. – С. 3.
120. Радзинский, В.Е. Железный щит репродуктивного здоровья. Терапевтические стратегии при железодефицитной анемии. Информационный бюллетень / В.Е. Радзинский, Т.В. Галина, Т.А. Добрецова. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. – 32 с.
121. Радзинский, В.Е. Плацентарное ложе матки при анемии / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмурадов, И.М. Ордиянц и др. // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. – № 3. – С. 18-22.
122. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция. [Текст] / А.Г. Рахманова, Е.Н. Вино-

градова, Е.Е. Воронина, А.А. Яковлева– СПб.: Двадцать первый век. – 2004. – 696 с.

123. Румянцев, А.Г. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков. Пособие для врачей./ А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, В.М. Чернов. – М. – 2015. – 75 с.

124. Румянцев, А.Г. Железодефицитные состояния: причины развития, диагностика и лечение / А.Г. Румянцев, И.С. Тарасов, В.М. Чернов // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – Москва. – 2006. – № 34. – С. 3-26

125. Сарсания, С.И. Нюансы диагностики и лечения железодефицитной анемии / С.И. Сарсания, А.Л. Тихомиров, Е.В. Ночевкин, К.С. Тускаев //Трудный пациент. – 2012. –10(2):23-24.

126. Сельчук, В.Ю. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы / В.Ю. Сельчук, С.С. Чистяков, Б.О. Толокнов // Русский медицинский журнал. Приложение. Онкология. – 2012. – Т. 3, № 1. – С. 1-8.

127. Серов, В.Н. Диагностика и лечение железодефицитных анемий у беременных / В.Н. Серов, С.А. Шаповаленко // Рус. мед. журн. – 2005. – № 17(13) – С. 1143-1145.

128. Серов, В.Н. Железодефицитные состояния в различные периоды женщины : метод, учеб. пособие / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Е.В. Жаров– М., 2002. – 16 с.

129. Серов, В.Н. Железодефицитные состояния у беременных / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, Е.В. Жаров, М.Б. Охапкин, В.О. Лопухин // Серия научно-практических информационных материалов «Российский клинический опыт для акуш.-гинекологов». Москва. – 2005. – 32 с.

130. Серов, В.Н. Критические состояния в акушерстве: руководство для врачей / В.Н. Серов, С.А. Маркин. – М.: Медиздат. – 2003. – 704 с.

131. Серов, В.Н. Лечение манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология) / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова // Разрешение (серия АА №0000151) федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской тех-

нологии ФС №2010/003 от 18.01.2010 г. М.: МедЭкспертПресс. – 2010. – 28 с.

132. Серов, В.Н. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия / В.Н. Серов, П.А. Воробьев, Е.А. Гогин. – М.: Ньюдиамед. – 2005. – 76 с.

133. Серов, В.Н. Профилактика манифестного дефицита железа у беременных и родильниц (медицинская технология) / В.Н. Серов, В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова // 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.

134. Серова, О.Ф. Лечение анемии беременных / О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, М.В. Капустина, К.Н. Ахвледиани // Фарматека. – 2006. – № 14. – С. 75–77.

135. Сокур, Т.Н. Принципы профилактики и лечения железодефицитных анемий у беременных / Т.Н. Сокур, Н.В. Дубровина, Ю.В. Федорова // Гинекология. – 2007. – № 9(2). – С. 58-62.

136. Сопоева, Ж.А. Коррекция железодефицитных состояний у беременных с гестозом / Ж.А. Сопоева, Е.А. Коноводова, В.А. Бурлев // Пробл. репродукции. – 2002. – № 6. – С. 56-59.

137. Спиридонова, Н.В. Распространенность гестозов у женщин различной групповой принадлежностью крови / Н.В. Спиридонова, А.В. Казакова // Мать и дитя: материалы IX Рос.форума. М. – 2007. – С. 248-249.

138. Стрижаков, А.Н. Особенности течения беременности и родов при железодефицитной анемии / А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев, И.Р. Муратов // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 14-18.

139. Стуклов, Н. И. Железодефицитная анемия современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии / Н. И. Стуклов, Е. Н. Семенова // Клиническая медицина. – 2013. – Т.91, № 12. – С. 63-67.

140. Сухих, Г.Т. Современные представления о роли фагоцитов в патогенезе осложнений беременности / Г.Т. Сухих, В.Г. Сафронова, Л.В. Ванько // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. – Т.134, №8. – С. 124-135.

141. Сухих, Г.Т. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция / Г.Т. Сухих, И.И. Баранов // - М. -.2009. - С.107–114.

142. Сюдюкова, Е. Г. Анемия и беременность: оптимизация диагностики и лечения: авторефер. дис... канд.мед.наук.: 14.01.01. / Сюдюкова Евгения Григорьевна – Челябинск, 2008. – С. 25.

143. Тайпурова, А.М. Железодефицитная анемия беременных. Методические рекомендации / А.М. Тайпурова // Издательство Н-Л, Санкт-Петербург. – 2008. – С. 35

144. Тайпурова, А.М. Комплексный анализ эффективности и переносимости современных препаратов железа для лечения анемии беременных / А.М. Тайпурова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. EIV, № 4. – С. 26-30

145. Тарасова, И.С. Железодефицитная анемия у детей и подростков / И.С. Тарасова // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 10(2). – С. 40-48.

146. Тезиков, Ю.В. Плацентарная недостаточность. Учебное пособие / Ю.В. Тезиков., И.С. Липатов // Самара. – 2014. – С. 86

147. Тезиков, Ю.В. Антенатальная диагностика и постнатальная оценка состояния здоровья детей при плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков., И.С. Липатов // Сборник. Перинатальная медицина. – 2015. – С. 384-388.

148. 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.

149. Ткаченко Л.В. Значение дефицита железа в формировании репродуктивных нарушений при гипоталамической дисфункции пубертатного периода у девочек-подростков / Л.В. Ткаченко, М.Г. Салий, И.Х. Якупова, В.К. Поляков // Астраханский медицинский журнал. - 2013. - Т. 8. № 4. - С. 89-93.

150. Ткаченко, Л.В. Влияние железодефицитной анемии на состояние полости рта беременных женщин. / Л.В. Ткаченко, Л.Н. Денисенко, Т.Ф. Данилина, А.Ф. Касибина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.-2012.-№1.- С. – 45-51.

151. Ткаченко, Л.В. Модернизация здравоохранения: взгляд акушера-гинеколога / Л.В. Ткаченко, М.С. Селихова, М.В. Андреева, С.В. Вдовин, Н.А. Жаркин, Д.Л. Сперанский // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т.10, № 4. – С. 434-436.

152. Ткаченко, Л.В. Невынашивание беременности / Л.В. Ткаченко, Т.И. Костенко, Н.Д. Углова, А.Л. Шкляр // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1 (53). – С. 3-9.

153. Третьякова, О.С. Физиологическая роль железа в организме человека / О.С. Третьякова // Здоровье Украины. – 2013. – №1. – С. 14-18.

154. Трухан, Д.И. Железодефицитная анемия: актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики / Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова // Гинекология. – 2013. – Т.15, № 5. – С. 95-99.

155. Тютюнник, В.Л. Профилактика и лечение железодефицитной анемии при беременности / В.Л. Тютюнник, А.А. Балущкина, Р.С. Докуева // Русский медицинский журнал. – 2013. – Т.21, № 1. – С. 22-25.

156. Углов, Б.А. Основа статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях / Б.А. Углов, Г.П. Котельников, М.В. Углова // Самара, Медиасфера. – 1994. – С. 69.

157. Углова, М.В. Применение методов морфометрии и статистического анализа в морфологических исследованиях / М.В. Углова, Б.А. Углов, В.В. Архипов и др. – Куйбышев: Куйбышев. мед. ин-т. – 1982. – 45 с.

158. Филиппов О.С. Значение родовых сертификатов в улучшении качества медицинской помощи женщинам во время беременности и родов / О.С. Филиппов, Е.В. Гусева // Материалы X Юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – 2009г. – С.520-521.

159. Филиппова, Т.Ю. Медико-организационные технологии в снижении репродуктивных потерь как один из компонентов решения демографической политики региона: дис. на соиск. учен. степ. докт. мед. наук.14.01.01./ Филиппова Татьяна Юрьевна – Самара, 2006. – 34 с.

160. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной меди-

цины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер // М.: Медиа Сфера. – 1998. – 352 с.

161. Хух, Р. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде/ Р. Хух, К. Брейман // М.: «Триада-Х». – 2007. – 73с.

162. Целкович, Л.С. Нарушение репродуктивной функции женщин и состояние новорожденных в зависимости от техногенной нагрузки условий проживания (клинико-иммунологическое и социально-гигиеническое исследование): автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н.: специальность 14.00.01 / Целкович Людмила Савельевна; [Самар гос. мед. ун-т]. – Москва: Б.и.: 2000. – 40 с.: ил.;

163. Цуркан, С.В. Клинико-организационное обоснование ранней профилактики перинатальной патологии как компонента улучшения общественного здоровья: дис. на соискание ученой степени д.м.н., 14.01.01./ Цуркан Светлана Васильевна – Самара, 2011 г. – 42 с.

164. Цуркан, С.В. Региональные аспекты профилактики и лечения анемии у беременных // С.В. Цуркан, И.Н. Шаховская /Практическая медицина. № 5(53). – 2011 г. – С. 129-132.

165. Черкесова, Д.У. Состояние окислительно-антиоксидантной системы при экспериментальной гипоксии и железодефицитной анемии беременных женщин в сочетании с гестозом / Д.У. Черкесова, Н.М. Бакуева, А.У. Черкесова и др. // Мать и дитя : материалы 5-го Рос. форума. – М., 2003. – С. 400.

166. Чернов, В.М. Профилактика железодефицитной анемии: обоснование, принципы проведения, эффективность / В.М. Чернов, И.С. Тарасова// Поликлиника. - № 4. – 2013. – С. 9-12.

167. Чернов, В.М. Распространенность железодефицитных состояний и факторы, на нее влияющие / В. М. Чернов, А. Г. Румянцев, И. Н. Захарова, И. С. Тарасова и др. // Медицинский совет. – № 6. – 2015. – С. 62-66.

168. Чумакова, О.В. Об итогах реализации программы «Родовый сертификат» в Российской Федерации в 2006–2008 гг. (методическое письмо)» / О.В., Чумакова, О.С. Филиппов, Е.В. Гусева, В.И. Широкова, Г.З. Усаматова // Здоровоохранение. - № 2. – 2010. – С. 81-107.

169. Шалина, Р.И. Акушерские кровотечения и методы их профилактики у беременных с заболеваниями крови / Р.И. Шалина, М.А. Курцер, М.А. Меретукова, М.Д. Фомин, А.М. Штабницкий, Л.Е. Бреусенко, Н.Б. Горюшина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2012. - Т. 10. № 3.- С. 26-32.

170. Шалина, Р.И. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе / Р.И. Шалина, М.В. Михалева, А.П. Кирющенко, М.Б. Шаманова, Е.Н. Гаврилина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2015. - Т. 15. № 5. - С. 36-40.

171. Шалина, Р.И. Оценка эффективности применения парентерального препарата железа «Венофер» при железодефицитных состояниях после акушерских кровотечений/ Р.И. Шалина, Ю.Ю. Кутакова, Л.Е. Бреусенко, А.А. Левина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.- 2004.- Т. 3, № 1.- С. 37-42.

172. Шалина, Р.И. Проблема преждевременных родов в современном акушерстве / Р.И. Шалина, Г.М. Савельева, О.Б. Панина, М.М. Астраханцева, Д.С. Спиридонов // Российский медицинский журнал.- 2014. - № 5. - С. 4-8.

173. Шапошник, О.Д. Анемия у беременных. Учебно-методическое пособие / О.Д. Шапошник, Л.Ф. Рыбалова // Челябинск, 2002 г. – с. 10-12.

174. Шевелева, Т.В. Проблема железодефицитной анемии в акушерстве и гинекологии / Т.В. Шевелева, М.Ю. Скворцова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т.20, № 17. – С. 877-882.

175. Шехтман, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Медицина. – 2005. – 373 с.

176. Широкова, В.И. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации / В.И. Широкова, Л.А. Михайлова, Е.В. Гусева, Г.А. Александрова // М.:ЦНИИОИЗ. – 2011. – С. 117-121.

177. Шифман, Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром / Е.М. Шифман. – Петрозаводск: Интел Тек. – 2002. – 432 с.

178. Юрьев, С.Ю. Магнитолазерная модуляция специфического гуморального иммунитета у беременных с анемией / С.Ю. Юрьев, И.В. Аристова, Е.Ф. Ле-

вицкий, С.С. Шахова, С.А. Кротов // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 3. – Том 10. – С. 149-155.

179. Яглов, В.В. Железодефицитные состояния у больных с маточными кровотечениями / В.В. Яглов, В.Н. Прилепская // Фарматека. – 2006. – № 2. – С.39-44.

180. Якунина, Н. А. Латентный дефицит железа у беременных (этиология, патогенез, пути профилактики) / Н. А. Якунина, З. С. Зайдиева // Медицинский совет. – 2013. – № 2-2. – С. 90-97.

181. Ahn, E. A randomized cross over trial of tolerability and compliance of a micronutrient supplement with low iron separated from calcium vs. high iron combined with calcium in pregnant women / E. Ahn, N. Pairaudeau, N. Pairaudeau et al. // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2006.-P.6-10

182. Al, R.A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial / R.A. Al, E. Unlubilgin, O. Kandemir et al. // Obstet. Gynecol. – 2005. – № 12. – P. 1335-40

183. Allen, L.H. Multiple micronutrients in pregnancy and lactation: an overview / L.H. Allen // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – № 5. – P.1206S-1212S.

184. Amel, Ivan E. Evaluation of anaemia in booked antenatal mothers during the last trimester / Ivan E Amel // J Clin Diagn Res. 2013 Nov; 7 (11): 2487–90.

185. Arija, V. Adapting iron dose supplementation in pregnancy for greater effectiveness on mother and child health: protocol of the ECLIPSES randomized clinical trial / V. Arija, F. Fargas, G. March, S. Abajo, J. Basora, J. Canals, B. Ribot, E. Aparicio, N.Serrat, C. Hernández-Martínez, N. Aranda // BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Jan 18; 14 (1): 33.

186. Bacon ,B.R. Hereditary hemochromatosis. /B.R. Bacon, R.S. Britton // Vol. 2. 7th ed. Philadelphia: Harcourt Health Sciences; - 2002:1261-1268.

187. Baker, W.F. Jr. Iron deficiency in pregnancy, obstetrics, and gynecology / W.F. Jr. Baker// Hematol. Oncol. Clin. North. Am. – 2000. – № 5. – P. 1061-107.

188. Barroso, F. Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study / F. Barroso, S. Allard, B.C. Kahan // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.

2011; 2: 179-186.

189. Bayoumeu, F. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route / F. Bayoumeu, C. Subiran-Buisset, N.E. Baka et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Bio. – 2005. – № 12. – P. 15-19.

190. Bencaiova, G. Anemia -prevalence and risk factors in pregnancy / G. Bencaiova, T. Burkhardt, C. Breymann // Eur. J. Intern. Med. 2012; 23 (6): 529-533.

191. Beucher, G. Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment / G. Beucher, E. Grossetti, T. Simonet et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.-2011; 40(3): 185-200.

192. Beutler, E. Hereditary hemochromatosis. In: The molecular and metabolic basis of inherited disease / E. Beutler, T.H. Bothwell, R.W. Charlton, A.G. Motulsky // Scriver C., Shields B., Wogelstein B. N.Y., London, Mc Graw Hill, 2001.-P. 3127-3161.

193. Boccio, J. Causes and consequences of iron deficiency on human health / J. Boccio, M.C. Paez, M. Zubillaga et al. // Arch. Latinoam. Nutr. – 2004. – № 2. – P.165-173.

194. Brabin, B.J. An analysis of anemia and pregnancy-related maternal mortality / B.J.Brabin, M. Hakimi, D. Pelletier // J. Nutr. – 2001. – № 2. – P.604S-614S.

195. Brabin, L. Anaemia prevention for reduction of mortality in mothers and children / L. Brabin, P. Prinsen-Geerligs, F. Verhoeff et al. // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2003. – № 1. – P. 36-38.

196. Breymann, C. Anaemia Working Group. Current aspects of diagnosis and therapy of iron deficiency anemia in pregnancy / C. Breymann // Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 2001. – № 8. – P. 1283-1291.

197. Breymann, C. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia / C. Breymann, F. Gliga, C. Bejebariu, N. Strizhova // Int J Gynaecol Obstet. 2008; 101: 67-73

198. 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; 282(5): 577-80.

199. Breymann, C. Iron deficiency and anaemia in pregnancy: modern aspects of diagnosis and therapy/ C. Breymann // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2002. – № 3. – P. 506-516.
200. Breymann, C. Iron supplementation during pregnancy/C. Breymann// *Fetal and Maternal Medicine Review.* – 2002. – Vol.13. – P.1-29.
201. Casanueva, E. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy / E. Casanueva, F. Viteri // *J. Nutr.* – 2003. – № 3. – P. 1700S-1708S.
202. Chotnopparatpattara, P. The prevalence and risk factors of anemia in pregnant women / P. Chotnopparatpattara, S. Liphongsanurak, P. Charngam // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2003. – № 11. – P. 1001-1007.
203. Christian, P. Maternal nutrition, health, and survival / P. Christian // *Nutr. Rev.* - 2002. – №5. – P. S59-63.
204. Christoph ,P. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. / P.Christoph, C. Schuller, H. Studer et al. // *J Perinat Med.* – 2012. – Vol.13; №40(5). – P.469-74.
205. Cogswell, M.E. Iron supplement use among women in the United States: science, policy and practice / M.E. Cogswell, L. Kettel-Khan, U. Ramakrishnan // *J. Nutr.* – 2003. – № 6. – P. 1974S-1977S.
206. Cogswell, M.E. Iron supplementation during pregnancy, anemia, and birth weight: a randomized controlled trial / M.E. Cogswell, I. Parvanta, L. Ickes et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – № 4. – P. 773-781
207. Fairweather-Tait, S. J. Iron / S. J. Fairweather-Tait//*J. Nutr.* – 2001. – № 4. – P. 1383S-1386S.
208. Favier, M. Is systematic iron supplementation justified during pregnancy? / M. Favier, I. HiningerHFavier // *Gynecol. Obstet. Fertil.* – 2004. – № 3. – P. 245-250.
209. Franchini, M. Recent acquisitions in the management of iron overload / M. Franchini // *Ann. Hematol.* – 2005. – Vol. 84, № 10. – P. 640-645.
210. 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, A.Hofman, E.A. Steegers, V.W. Jaddoe //

Paediatr Perinat Epidemiol. 2014 Feb 10. doi: 10.1111/ppe.12112.

211. Gambling, L. Iron, copper and fetal development / L. Gambling, H.J. McArdle // Proc. Nutr. Soc. – 2004. – Vol. 63, № 40. – P. 553-562.

212. Gioia, M.G. Validation of a spectrophotometric method for the determination of iron (III) impurities in dosage forms / M.G. Gioia, A.M. Di Pietra, R.J. Gatti // Pharm. Biomed. Anai. 2002. - Vol. 29, № 6. - P. 1159-1164.

213. Goepfert, A.R. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in pre-term infants and risk of neonatal morbidity / A.R. Goepfert, W.W. Andrews, W. Carlo et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – № 4. – P. 1375-1381.

214. Gordon, N. Iron deficiency and the intellect / Gordon N. // Brain & Development.-2003.-Vol.25.- P.3-8.

215. Guindi, W. E. Severe maternal anemia and pregnancy outcome / W.E. Guindi, J. Pronost, G. Carles, M. Largeaud et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2004. – № 10. – P. 506-509.

216. Haram, K. Iron supplementation in pregnancy-evidence and controversies / K. Haram, S.T. Nilsen, R.J. Ulvik // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2001. – № 8. – P. 683-688.

217. Huch, R. Anemia in pregnancy/ R. Huch// Schweiz. Rundsch. Med. Prax. – 1999. – Bd.88. – №5. – S. 157-163.

218. Johnson-Wimbley, TD. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century / TD Johnson-Wimbley, DY Graham // Therap. Adv. Gastroenterol, 2011;4(3):177-84.

219. Kartikasari, A.E. Intracellular labile iron modulates adhesion of human monocytes to human endothelial cells / A.E. Kartikasari, N.A. Georgiou, F.L. Visseren et al. // Arterioscler. Tromb. Vase. Biol. – 2004. – Vol. 24, № 12, – P. 2257-2262

220. Khalafallah, A.A. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy / A.A. Khalafallah, A.E. Dennis, K. Ogden et al. // BMJ Open. – 2012; 18: 2-5.

221. 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. Kaun-

dal, P. Ghosh // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2012; 26: 1-7

222. Kumar, A. Oral versus high dose parenteral iron supplementation in pregnancy / A. Kumar, S. Jain, N.P. Singh et al. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2005. – Vol.1. – P. 7-13.

223. Lakatos, B. Physiologic and pathologic role of iron in the human body. Iron deficient anemia in newborn babies / B. Lakatos, K. Szentmihalyi, P. Vinkler et al. // Orv. Hetil. – 2004. – № 9. – P. 1853-1859.

224. Lee, V.M. NADPH oxidase activity in preeclampsia with immortalized lymphoblasts used as Models / V.M. Lee, P.A. Quinn, S.C. Jennings et al. // Hypertension. – 2003. – Vol. 41. – P. 925–931

225. Levario-Carrino, M. Effects of iron-deficiency anemia on placenta and birth weight / M. Levario-Carrillo, M. Hernandez, M.E. Vasquez et al. // Ginecol. Obstet. Mex. – 2003. – № 2. – P. 75-81.

226. Lozoff, B. Iron deficiency and child development / B. Lozoff // Food Nutr. Bull. 2007. Vol. 28. P. 560–571.

227. Mara, M. Anemia in pregnancy. Part 2: review / M. Mara, J. Zivny, V. Eretova // Ceska Gynekol. – 2000. – № 6. – P.470-476.

228. Matthiesen, L. Immunology of- preeclampsia / L. Matthiesen, G. Berg, J. Ernerudh et al. // Chem. Immunol. Allergy. – 2005. – № 5. – P.49-61

229. Menon, K.C. Iron status of pregnant Indian women from an area of active iron supplementation. / K.C. Menon, E.L. Ferguson, C.D. Thomson, A.R. Gray, S. Zodpey, A. Saraf, P.K. Das, C.S. Pandav, S.A. Skeaff // Nutrition. 2014 Mar; 30 (3): 291–6.

230. Milman, N. Iron prophylaxis during pregnancy - how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women / N. Milman, T. Bergholt, L. Eriksen et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. – 2005. – № 3. – P. 238-247.

231. Mungem, E. Iron supplementation in pregnancy / E. Mungen // J. Perinat. Med. – 2003. – № 5. – P. 420-426.

232. Nancy, C.A. Disorders of Iron Metabolism/ C.A. Nancy // N. Engl. J. Med. –

2000. – № 5. – P. 364.

233. Narasinga, B.S. Anaemia and micronutrient deficiency / B.S. Narasinga // Natl. Med. J. India. – 2003. – № 2. – P. 46-50

234. Naz, U. Comparison of obstetric outcome in terms of the risk of low birth weight, preterm delivery, cesarean section rate and anemia in primigravid adolescents and older primigravida / U. Naz // J Coll Physicians Surg Pak. 2014 Feb; 24 (2): 131-134.

235. Pasricha, SR. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update / SR Pasricha, SC Flecknoe-Brown, KJ Allen et al. // Med. J. Aust.. - 2010. - №193(9).- P.525-32.

236. Portillo, K. High frequency of anemia in COPD patients admitted in a tertiary hospital / K. Portillo, J. Belda, P. Anton, P. Casan // Rev Clin Esp. – 2007. - № 207(8). P. 383-387.

237. Rao, R. Perinatal aspects of iron metabolism/ R. Rao, M.K. Georgieff // Acta Paediatr. Suppl. – 2002. – № 7. – P. 124-129.

238. Redman, C.W. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response: a review / C.W. Redman, I.L. Sargent // Placenta. – 2003. – № 4. – P. 21-27.

239. Rein, D.T. Cytokine expression in peripheral blood lymphocytes indicates a switch to T (HELPER) cells in patients with preeclampsia / D.T. Rein, T. Schondorf, U.J. Gohrong et al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2002. – Vol.54. – P. 133-142.

240. Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. / L. Reveiz, G.M. Gyte, L.G. Cuervo, A. Casasbuenas // Cochrane Database Syst. Rev.- 2011; (10): CD003094.

241. Sargent, I.L. Trophoblast deportation and the maternal inflammatory response in preeclampsia / I.L. Sargent, S.J. German, G.P. Sacks et al. // Reprod. Immunol. – 2003. – Vol. 59, № 8. – P. 153-160.

242. Scholl, T.O. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. / T.O. Scholl // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – № 5. – P. 1218S-1222S.

243. Sloan, N.L. Effects of iron supplementation on maternal hematologic status

in pregnancy / N.L. Sloan, E. Jordan, B. Winikoff // Am. J. Public. Health. 2002. – № 2. – P. 288-293.

244. Strai, S.K.S. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake / S.K.S. Strai, A. Bomford, H.I. McArdle // Best Practise & Research Clin Haem. – V15. – N2. – 2002. – P.243–259.

245. Uijterschout, L. The influences of factors associated with decreased iron supply to the fetus during pregnancy on iron status in healthy children aged 0.5 to 3 years / L. Uijterschout, J. Vloemans, L. Rövekamp-Abels, H. Feitsma, J.B. van Goudoever, F. Brus // J Perinatol. 2013 Dec 26.

246. Ursell, B. Management of iron deficiency in pregnancy / B. Ursell // RCM Midwives. – 2005 – № 2. – P. 78-79.

247. Whitecar, P.W. Altered expression of TCR-CD3zeta induced by sera from women with preeclampsia / P.W. Whitecar, K.A. Boggess, M.J. McMahon et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 85. – P. 812-818.

248. World Health Organization Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva, WHO, 2001

249. World Health Organization. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information: 2 ed. – Geneva: World Health Organization. – 1992.

250. Xiong, X. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis / X. Xiong, P. Buekens, S. Alexander et al. // Am. J. Perinatol. – 2000. – № 3. – P. 137-146.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Таблица 1 - Средний возраст беременных женщин в исследуемой группе

Показатель	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (t)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Средний возраст (лет)	170	26,1±0,42	51	26,0±0,61	0,22	0,826

Таблица 2- Распределение беременных женщин в исследуемой группе по возрасту

Возраст (лет)	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
до 18	3	1,8±1,02	0	0,0±0,00	0,91	0,339
18-25	86	50,6±3,85	25	49,0±7,07	0,04	0,844
26-30	42	24,7±3,32	17	33,3±6,66	1,49	0,222
более 30	39	22,9±3,23	9	17,6±5,39	0,65	0,421

Таблица 3 - Распределение беременных женщин в исследуемой группе по семейному положению (%)

Показатели	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Замужем	87	51,2±3,85	37	72,5±6,31	7,28	0,007
Незамужем (одинкие)	19	11,2±2,43	2	3,9±2,74	2,40	0,121
Гражданский брак	64	37,6±3,73	12	23,5±6,00	3,47	0,063

Таблица 4- Распределение беременных женщин в исследуемой группе по возрасту вступления в половую жизнь (%)

Возраст (лет)	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
До 18 лет	91	53,5±3,84	25	49,0±7,07	0,32	0,572
После 18 лет	79	46,5±3,84	26	51,0±7,07	0,32	0,572

Таблица 5 - Распределение женщин в исследуемой группе по трудовой специальности

Признаки	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
Рабочие	83	48,8±3,85	11	21,6±5,82	11,92	0,001
Служащие	41	24,1±3,29	32	62,7±6,84	26,46	0,0001
Учащиеся	9	5,3±1,72	0	0,0±0,00	2,81	0,093
домохозяйки	37	21,8±3,18	8	15,7±5,14	0,89	0,344

Таблица 6 - Распределение женщин в исследуемой группе по работе во вредных условиях труда

Вредность	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	170	$\bar{M} \pm m$	51	$\bar{M} \pm m$		
да	29	17,1±2,90	2	3,9±2,74	5,61	0,018
нет	141	82,9±2,90	49	96,1±2,74	5,61	0,018

Таблица 7 - Распределение женщин в исследуемой группе по наличию вредных привычек

Вредные привычки	Основная группа (n=170)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
есть	58	34,1±3,65	5	9,8±4,20	11,38	0,001
нет	112	65,9±3,65	46	90,2±4,20	11,38	0,001

Таблица 8 - Распределение беременных женщин в исследуемой группе по паритету беременности

Наименование	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс.	$\bar{X} \pm m$	Абс.	$\bar{X} \pm m$		
Первобеременная	25	42,4±6,49	25	49,0±7,07	0,49	0,485
Повторнобеременная	34	57,6±6,49	26	51,0±7,07	0,49	0,485

Таблица 9 - Распределение беременных женщин в группах исследования по длительности применения контрацепции (года)

Виды контрацепции	1-я исследуемая группа (n=59)		Контрольная группа (n=51)		Статистическая значимость различий (χ^2)	Вероятность (p)
	Абс. (лет)	$\bar{M} \pm m$	Абс.	$\bar{M} \pm m$		
КОК	10	2,3±0,60	9	2,4±0,44	0,19	0,847
ВМС (года)	4	4,5±0,65	2	4,0±1,00	0,42	0,675
Condom	6	2,8±0,48	23	3,6±0,52	1,04	0,301
Coitus interruptus	2	3,0±1,00	2	2,5±0,50	0,45	0,656

Таблица 10 - Таблица сопряженности по изучению эффективности программы профилактики анемии беременных

Группы	Исход явления - анемия		Всего
	Есть	Нет	
Исследуемая группа (3 – я группа)	a = 37	b = 24	61
Группа сравнения (1-я группа)	c = 52	d = 7	59
Итого:	89	31	120