

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ  
СБАЛАГ „Майчин дом”, София**

**Д-р Диана Младенова Йорданова**

**АНЕМИЧНИ СЪСТОЯНИЯ  
ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ И РАЖДАНЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен  
„Доктор“ по научна специалност „Акушерство и гинекология”,  
шифър 03.01.45

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ**

Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм

София, 2017 г.

Дисертационният труд съдържа 147 страници, 48 таблици, 26 фигури и 2 приложения. Цитирани са 300 литературни източника, от които 10 на кирилица.

Дисертационният труд е обсъден, одобрен и насочен за публична защита от Катедрен съвет на 20.04.2017 г. - Катедра по Акушерство и гинекология при Медицински университет, София.

Включените в дисертацията изследвания са проведени в СБАЛАГ „Майчин дом”, ЕАД и ЦКЛ на УМБАЛ „Александровска”, София.

**Автор:** д-р Диана Младенова Йорданова

**Заглавие:** Анемични състояния по време на бременност и раждане

**Научна специалност:** шифър 03.01.45 – акушерство и гинекология

**Публичната защита ще се състои на 19.07.2017 г. от 13.00 часа в учебна зала II А в СБАЛАГ „Майчин дом”, София, ул. „Здраве” № 2, ет. 2, на открито заседание на научно жури в състав:**

Председател:

1. Проф. д-р Асен Николов, дм

Членове:

2. Доц. д-р Борислав Маринов, дм
3. Проф. д-р Елена Димитракова, дм
4. Доц. д-р Стефан Ковачев, дм
5. Доц. д-р Иван Костов, дм

Материалите по защитата са на разположение в Секретариата на Катедра по Акушерство и гинекология – СБАЛАГ „Майчин дом”, ул. „Здраве” № 2.

## **Използвани съкращения**

**A-** анемия

**АХВ/З-** анемия при хронично възпаление/заболяване

**ГИТ-** гастроинтестинален тракт

**ЖД-** желязен дефицит

**ЖДА-** желязо-дефицитна анемия

**ОВ-** околоплодни води

**ПКК-** пълна кръвна картина

**ППОМ-** предтерминно пукнат околоплоден мехур

**ПТР-** предтерминно раждане

**ПФД-** пелвио-фетална диспропорция

**СЗО-** Световна Здравна Организация

**ХЗ-** хронично заболяване

**ЦКЛ-** Централна клинична лаборатория

**BMI-** body mass index- индекс на телесна маса

**ELISA-** enzyme-linked immunosorbent assay- ензим-свързан имуносорбентен метод

**Hb-** хемоглобин

**Hct-** хематокрит

**Ly-** лимфоцити

**MCH-** mean corpuscular hemoglobin- средно хемоглобиново съдържание в еритроцитите

**MCHC-** mean corpuscular hemoglobin concentration- средна хемоглобинова

концентрация в еритроцитите

**MCV-** mean corpuscular volume- среден обем на еритроцити

**MPV-** mean platelet volume- среден обем на тромбоцити

**Neu-** неутрофили

**Plt-** тромбоцити

**RDW-** red blood cell distribution width- ширина на еритроцитно разпределение

**Ret-** ретикулоцити

**S-Fe-** серумно желязо

**TIBC-** total iron-binding capacity- общ желязо-свързващ капацитет

**TSAT-** transferrin saturation- сатурация на трансферин

## I. ВЪВЕДЕНИЕ

Анемиите са едно от най-честите съпътстващи бременността и послеродовия период състояния. Широкото им разпространение в световен мащаб показва постоянна тенденция, непроменяща се през годините, въпреки подобрените възможности за диагноза, профилактика и лечение.

Световната Здравна Организация (СЗО) определя няколко степени на анемия, в зависимост от серумните стойности на хемоглобин и хематокрит. Тежката степен на анемия, особено при поява в първото тримесечие на бременността, е свързана с повишен риск от аборт, предтерминно раждане, интраутеринна ретардация на плода, повишена майчина заболяемост и смъртност. Това налага ранна профилактика на анемичните състояния, а при вече налични такива- точно и навременно определяне на вида анемия и адекватно лечение.

Желязо-дефицитната анемия (ЖДА) е с най-висока честота сред анемиите по време на бременност, следвана от  $\beta$ -таласемия минор и анемиите при хронични заболявания/възпаление (АХЗ/В). В повечето случаи съществува преди забременяването и се агравира от бременността. Дори при оптимално хранене, бременността е свързана с отрицателен желязен баланс. Често е и комбинирането на анемичните състояния помежду им. Това превръща диагнозата и лечението на анемиите по време на бременност в предизвикателство за акушер-гинеколога и обикновено изисква мултидисциплинарен подход.

Необходимостта от наличие на надежден и точен маркер за определяне състоянието на желязния статус налага задълбочено изследване на метаболизма на желязо. Това води до откриване на пептидният хормон хепсидин преди повече от десетилетие. Нивата на хепсидин са редуцирани при желязен дефицит и таласемия и увеличени при хроничен възпалителен процес.

За България хепсидинът е нов маркер. Предстои определяне на референтни граници в различни популационни и клинични групи. Необходими са проучвания, свързани с промяната стойностите на хепсидин при различни анемични състояния, както по време, така и извън бременността.

## **II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

**Цел** на настоящия дисертационен труд е да се определи значението на анемиите през бременността, да се подобрят възможностите за диагностика, профилактика и лечение на анемичните състояния по време на бременност.

За изпълнение на целта са поставени следните **задачи**:

1. Да се определи честотата на анемичните състояния по време на бременност.
2. Да се определят рисковите фактори за възникване на желязен дефицит и анемия.
3. Да се определи влиянието на най-често срещаните видове анемии върху протичането и изхода на бременността.
4. Да се определи влиянието на анемията върху развитието на плода.
5. Да се подобрят възможностите за диагноза и диференциална диагноза чрез въвеждане изследването на нов лабораторен маркер в серум- хепсидин.
6. Да се оценят предимствата и недостатъците на интермитентния пред ежедневния прием на желязо-съдържащи препарати за профилактика на желязо-дефицитна анемия.
7. Да се сравнят съвременните перорални и парентерални желязо-съдържащи препарати по ефективност и честота на страничните ефекти.

## **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

### **III.1. Клиничен материал**

За изпълнение на поставените задачи са изследвани проспективно 1854 едноплодни бременности, в трите тримесечия на бременността, хоспитализирани в клиники по „Патология на бременността“, „Родилна зала“ и „Послеродови клиники“ на СБАЛАГ „Майчин дом“, София. Изследванията са проведени за период от четири години (от м. април 2012 до м. април 2016 година).

От общия брой пациентки при 823 са определени честотата на желязо-дефицитна анемия, таласемии, анемия при хронични заболявания и мегалобластни анемии и рисковите фактори за възникване на желязо-дефицитна анемия.

При 464 пациентки с желязо-дефицитна анемия и таласемия е проучено влиянието на анемията върху протичането на бременността и развитието на плода.

Оценена е ефективността на най-често използваните желязо-съдържащи препарати за перорално и парентерално приложение по отношение повлияване стойностите на лабораторните хематологични показатели и проявата на странични ефекти при 390 бременни пациентки.

При 177 пациентки (81 без анемия и 96 с анемия) са определени серумни стойности на хепсидин. Изследването е финансирано по проект 75 от конкурса „Грант“ на Медицински университет, София и е реализирано в Централна клинична лаборатория (ЦКЛ) на УМБАЛ „Александровска“, София.

### **III.2. Методи на изследване**

#### **III.2.1. Информационни методи**

Серумните стойности на хепсидин са определени след попълване на информирано съгласие. Последното съдържа информацията относно целите на проучването, възможните ползи и рискове от изследването, контакт за връзка с изследователския екип. Обработването на данните на пациентките е в съответствие със Закона за защита на личните данни и подзаконовите нормативни актове по неговото прилагане (Приложение 2).

### **III.2.2. Анкетен метод**

Всички изследвани пациентки попълват предварително анкетна карта. Тя включва паспортна част; антропометрични данни; въпроси за фамилна обремененост, минали и настоящи заболявания; акушерска анамнеза; анамнеза за наличие на анемия и евентуално лечение (Приложение 1). При наличие на допълнително възникнали въпроси са давани устни разяснения. Резултатите от анкетното проучване са подложени на статистическа обработка и анализ.

### **III.2.3. Клинични методи**

**2.3.1. Анамнестични данни**- използват се данните от попълнената анкетна карта и история на заболяването, снети лично при разговор с пациентката.

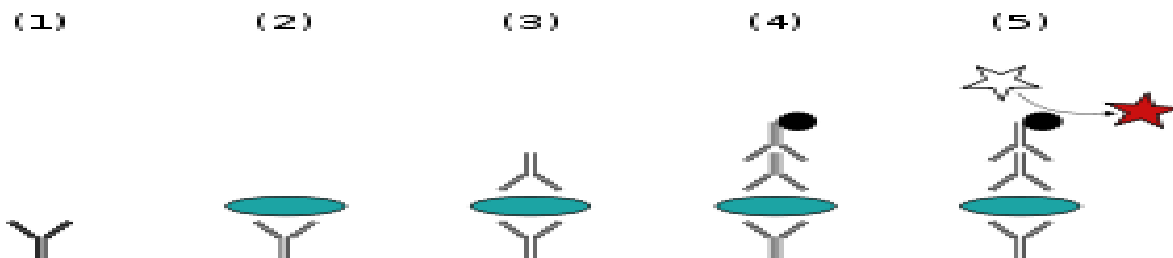
**2.3.2. Лабораторни изследвания**- пълна кръвна картина с диференциално броене, С-реактивен протеин, серумно желязо, серумен феритин, тотален желязо-свързващ капацитет, серумен хепсидин.

### **III.2.4. Имунологични методи**

#### **2.4.1. ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)**

Изпълнението на метода ELISA изисква поне едно антитяло, специфично за даден антиген. Пробата с неизвестно количество от антигена е обездвижена върху твърд носител (полистиренов микротитър), неспецифично (чрез адсорбция върху повърхността) или специфично в т. нар. „сандвич“ ELISA (чрез захващане от друго антитяло, специфично за същият антиген) (фиг. 1). След като антигена е обездвижен се добавя откриващото антитяло, което образува комплекс с антигена. Антитялото може да бъде ковалентно свързано с ензим или самото то може да се открива с вторично антитяло, свързано с ензим чрез биоконюгация. Резултатът се проявява след добавяне на ензимен субстрат, който продуцира видим сигнал, отчитащ количеството на антигена в пробата. По-старите методи

ELISA използват хромогенни субстрати, докато по-новите- флуорогенни, осигуряващи по-висока чувствителност.



Фиг. 1. ”Сандвич” ELISA

- (1) гнездо, покрито със захващащо антитяло;
- (2) пробата е добавена и антигените се свързват с антителата;
- (3) добавя се откриващо антитяло, което се свързва с антигена;
- (4) добавя се вторично ензимно-свързано антитяло и то се свързва с откриващото;
- (5) прибавя се субстрат, който под действието на ензима се променя в забележима форма

За определяне стойностите на хепсидин по метода ELISA е необходимо вземане на кръв от пациентката чрез венепункция. Използват се PET епруветки от 5 мл с гел и клот-активатор (SST). Взетата кръв се оставя да престои около 15 минути, центрофугира се и се отделя серума, който се замразява при  $-20$  или  $-70^{\circ}\text{C}$  във фризер.

Методът ELISA е приложен в ЦКЛ на УМБАЛ “Александровска”. Оцветяването на реакционната смес се отчита фотометрично на 450 nm Anthos Zenyth 3100 Multimode Detector.

### III.2.5. Статистическа обработка на резултатите

Данните са въведени и обработени със статистически пакет SPSS – SPSS for Windows 19.0., а за графичен анализ и онагледяване е използвана програмата Microsoft Excel (MS Office 2010).

Приложени са следните статистически методи и анализи:

### **2.5.1. Описателни методи**

**2.5.1.1. Вариационен анализ на количествени променливи** – средна стойност, стандартно отклонение, минимум, максимум

**2.5.1.2. Честотен анализ на качествени променливи** – абсолютни, относителни и кумулативни относителни честоти

### **2.5.2. Методи за проверка на хипотези**

**2.5.2.1. Метод на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк** – проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива

**2.5.2.2. Метод хи-квадрат** – търсене на връзка между две качествени променливи

**2.5.2.3. Метод на Крускал-Уолис** – сравняване на повече от две групи на една количествена променлива, при нормално разпределение

**2.5.3. Корелационен анализ** - сравняване на корелации между една или повече двойки променливи

**2.5.4. Регресионен анализ** - изучаване и оценяване възможните функционални зависимости между две или повече случайни величини

**2.5.5. Дисперсионен анализ** - проверка на хипотези за равенство между повече от две средни (**ANOVA, тест на Фишер**)

Хипотезите са научно обосновани предположения, касаещи различни аспекти на явленията, процесите, обектите, за потвърждаването или отхвърлянето на които се търсят теоретични, експериментални и статистически аргументи.

**Нулева или работна ( $H_0$ ) хипотеза** твърди, че няма статистически достоверна разлика в сравняваните статистически показатели в генералните съвкупности.

**Алтернативна ( $H_1$ ) хипотеза** твърди, че констатираната разлика в извадките е статистически достоверна и може да бъде обобщена за генералните съвкупности.

Табл. 1. Нулева и алтернативна хипотези

Хипотеза	Решение, основано на достигнатото равнище на значимост	Решение, основано на гаранционната вероятност
Приемане на $H_0$	$\alpha > 0,05$ (0.01; 0.001)	$P < 95 \%$ (99 %; 99.9%)
Приемане на $H_1$	$\alpha \leq 0,05$ (0.01; 0.001)	$P \geq 95 \%$ (99%; 99.9%)

Степента на сигурност, с която се приема за вярна алтернативната хипотеза, се нарича гаранционна вероятност (P).

Рискът да се допусне грешка, като се приеме за вярна алтернативната хипотеза се нарича равнище на значимост ( $\alpha$ ).

В практиката се използват следните стойности за гаранционната вероятност (P) и равнище на значимост ( $\alpha$ ):

$P = 95 \%$ ;  $\alpha = 0.05$  (5 % възможност за грешка)

$P = 99 \%$ ;  $\alpha = 0.01$  (1 % възможност за грешка)

$P = 99.9 \%$ ;  $\alpha = 0.001$  (0.1 % възможност за грешка)

## **IV. Резултати и обсъждане**

### **IV.1. Честота на анемичните състояния по време на бременност по възраст на пациентките, гестационен срок, степен на тежест и морфологичен тип на анемията**

Включени са 823 едноплодни бременности в трите тримесечия на бременността, изследвани проспективно за период от четири години (от април 2012 до април 2016 г.). Определени са серумните стойности на хемоглобин (Hb) в g/l, хематокрит (Hct) в % и еритроцитните индекси- среден обем на еритроцити (MCV) във fl, средно хемоглобиново съдържание (MCH) в pg, средна хемоглобинова концентрация (MCHC) в g/l и ширина на еритроцитно разпределение (RDW) в %, при изследваните пациентки. Определени са серумните стойности на желязо (Fe) в  $\mu\text{mol/l}$ , феритин в  $\mu\text{g/l}$ , C- реактивен протеин (CRP) в  $\text{mg/l}$  и хепсидин в  $\mu\text{g/l}$  при пациентките с анемия (понижени хемоглобин и хематокрит, променени еритроцитни индекси), с цел отдиференциране на желязо-дефицитна анемия и анемия при хронично възпаление.

Критерии за изключване са многоплодна бременност, прием на желязни препарати и генитално кървене.

Резултатите са обработени със съответни статистически методи (проверена е нулевата хипотеза: положителна при  $p < 0.05$ ).

Изследваните пациентки са разпределени в шест възрастови групи - 15-19 г.; 20-24 г.; 25-29 г.; 30-34 г.; 35-40 г. и  $> 40$  г. Средната им възраст е 29.2 години.

На таблица 2 е представена относителната честота на анемията по възраст:

Табл. 2. Честота на анемиите по възраст

Възраст	Общ брой (N)	Анемия-честота (n ; %)	Hb (g/l) Mean $\pm$ SD	Hct (%) Mean $\pm$ SD	RDW (%) Mean $\pm$ SD
15-19	70	17 (29.3)	101 $\pm$ 0.70	32.6 $\pm$ 0.66	14.2 $\pm$ 0.66
20-24	279	77 (27.6)	105 $\pm$ 0.88	33.5 $\pm$ 0.75	14.9 $\pm$ 0.63
25-29	234	56 (23.9)	99.3 $\pm$ 0.95	31.8 $\pm$ 0.73	15.9 $\pm$ 0.78
30-34	160	48 (30.0)	95.9 $\pm$ 0.68	30.5 $\pm$ 0.87	16.1 $\pm$ 0.86
35-40	66	21 (31.8)	103 $\pm$ 0.78	33.0 $\pm$ 0.89	15.6 $\pm$ 0.77
> 40	14	4 (15.4)	104 $\pm$ 0.92	33.4 $\pm$ 0.93	15.2 $\pm$ 0.76
$p > 0.05$					

От изследваните 823 пациентки, след определяне средните стойности на хемоглобин, хематокрит и ширина на еритроцитно разпределение, при 223 или 27.1 % е установено анемично състояние. Тези резултати са съизмерими с данните на СЗО от 2011 г. Последните показват средна честота за България от 27 % за бременни с Hb < 110 g/l и 0.2 % за бременни с Hb < 70 g/l. Средната за Европа (25.1 %) и Америка (24.1 %) честоти е по-ниска от средната за Африка (45.4 %) и Азия (34.7 %).

Според нашите резултати най-висока (31.8 %) е честотата във възрастовата група 35-40 години, а най-ниска (23.9 %) - във възрастовата група 25-29 години. След статистическа обработка на данните се установи, че въпреки тази разлика, възрастта не оказва влияние върху честотата на анемията ( $p > 0.05$ ).

На таблица 3 е представена честотата на анемията в трите тримесечия на бременността (първо тримесечие до 16, второ - до 27 и трето - до 40 г.с. съответно), при лека анемия (стойности на хемоглобин  $\leq 110 - 100$  g/l):

Табл. 3. Честота на лека по степен анемия според гестационния срок

ХЕМОГЛОБИН $\leq 110 - 100$ g/l					
Тримесечие	Честота n (%)	Възраст Mean $\pm$ SD	Гестационни седмици Mean $\pm$ SD	Hb (g/l) Mean $\pm$ SD	p value
Първо (до 16 г.с.)	25 (16.45)	29.70 $\pm$ 4.90	9.80 $\pm$ 2.29	101 $\pm$ 0.70	0.034
<b>Второ</b> (до 27 г.с.)	<b>68 (44.73)</b>	28.80 $\pm$ 4.80	20.35 $\pm$ 3.15	100 $\pm$ 0.82	0.074
<b>Трето</b> (до 40 г.с.)	59 (38.82)	28.98 $\pm$ 5.40	30.54 $\pm$ 3.23	104 $\pm$ 0.80	0.083

На таблица 4 е представена честотата на анемията в трите тримесечия на бременността (първо тримесечие до 16, второ- до 27 и трето- до 40 г.с. съответно), при умерена анемия (стойности на хемоглобин  $\leq 99-70$  g/l):

Табл. 4. Честота на умерена по степен анемия според гестационния срок

ХЕМОГЛОБИН $\leq 99-70$ g/l					
Тримесечие	Честота n (%)	Възраст Mean $\pm$ SD	Гестационни седмици Mean $\pm$ SD	Hb (g/l) Mean $\pm$ SD	p value
Първо (до 16 г.с.)	13 (18.31)	30.69 $\pm$ 2.29	9.6 $\pm$ 2.30	9.23 $\pm$ 0.68	0.04
<b>Второ</b> (до 27 г.с.)	<b>31 (43.66)</b>	28.50 $\pm$ 4.33	19.9 $\pm$ 3.25	9.02 $\pm$ 0.83	0.06
<b>Трето</b> (до 40 г.с.)	27 (38.03)	28.70 $\pm$ 6.10	30.9 $\pm$ 3.17	<b>8.80 <math>\pm</math> 1.15</b>	0.07

Сред изследваните от нас 223 пациентки няма бременни с тежка анемия. С лека анемия са 152 пациентки (68.2 %), а 71 (31.8 %) са с умерена. По данни на СЗО от 2011 г. в България преобладават умерена по степен на тежест анемия.

Броят на анемичните бременни пациентки нараства почти трикратно във второ и двукратно в трето тримесечие на бременността. Това се обяснява с физиологичната анемия и нарастващите нужди на плода и плацентата, а с това и на майката, от желязо и други микроелементи.

Установихме статистически значима разлика в честотата както на леката, така и на умерената по степен анемия преди и след 16 г.с. ( $p < 0.05$ ). Няма статистически значима разлика между честотата на анемията във второ и трето тримесечие на бременността ( $p > 0.05$ ).

Според стойностите на MCV или среден обем на еритроцитите анемиите се разделят на микроцитни, нормоцитни и макроцитни. Този показател е удобен в практиката за бързо ориентиране за морфологията на анемията. По определение микроцитни анемии са желязо-дефицитна и таласемия, нормоцитни- анемии при хронично заболяване/възпаление, а макроцитни- мегалобластните анемии, в резултат на дефицит на фолиева киселина и/или на вит. В 12.

Табл. 5. Честота на анемиите по морфология

Морфологичен тип	Общ брой N (%)	Желязо-дефицитна анемия n (%)	Таласемия n (%)	Анемия при хронично заболяване n (%)
<b>Микроцитна</b> (MCV < 80 fl)	85 (38.1)	28 (32.9)	38 (44.7)	19 (22.4)
<b>Нормоцитна</b> (MCV < 80-100 fl)	126 (56.5)	77 (61.1)	5 (3.97)	44 (51.6)
<b>Макроцитна</b> (MCV >100 fl)	12 (5.4)	8 (66.7)	0 (0.0)	4 (33.3)
<b>Общо N (%)</b>	223 (100.00)	113 (50.7)	43 (19.3)	67 (30)

От изследваните от нас общо 223 анемични пациентки се оказва, че най-голям е броят на тези с нормоцитна анемия: 126 или 56.5 %, следвани от тези с микроцитна: 85 или 38.1 %. След изследване серумните стойности на желязо, феритин, С-реактивен протеин и електрофореза на хемоглобин се установи, че 113 или 50.7 % от пациентките са с желязо-дефицитна анемия (ЖДА), сред които с най-висока честота (61.1 %) са тези с нормоцитна анемия. Това се обяснява от една страна с честото комбиниране по време на бременност на железен дефицит и анемия с други анемични състояния, а от друга- със засилената еритропоеза по време на бременност и образуването на млади, по- големи предшественици на еритроцитите, поради което дори при наличен железен дефицит MCV остава нормално. Едва при умерените към тежки степени на ЖДА започват да преобладават микроцитите, т.е. в ранни стадии на железен дефицит MCV може да бъде ориентируващ маркер за морфологията на анемичното състояние, но само в съчетание с други показатели може да се използва за определяне и на етиологията на анемията.

#### IV.2. Рискови фактори за възникване на желязо-дефицитна анемия

Като вероятни за възникване на желязо-дефицитна анемия са разгледани следните фактори: поредност на бременността (първа бременност, между 2 и 5 и над 5 бременности), интервал между бременностите (под и над 2 години), социален статус (нисък, среден, висок) и ВМІ (body mass index, телена маса в kg/рът в m<sup>2</sup>) (таблица 6):

Табл. 6. Рискови фактори за възникване на желязо-дефицитна анемия

Рисков фактор		Анемия Честота (%)	Crude OR (95 % CI)	p value
Поредност на бременността	1	34.0	1	0.067
	2-5	49.3	1.455	0.049
	> 5	16.7	2.000	
Интервал между бременностите	< 2 години	58.3	1	0.043
	> 2 години	41.7	0.952	

Социален статус	Нисък	62.5	1	0.035
	Среден	30.0	0.680	0.715
	Висок	7.5	1.500	
BMI	18.5-24 (норма)	61.7	0.476	0.512
	> 28 (обезитет)	38.3	1.711	0.673

При поредност на бременностите между 2 и 5 (завършили с аборт или раждане) и особено при кратък (под 2 години) интервал между бременностите вероятността за възникване на желязо-дефицитна анемия е значително по-голяма ( $p < 0.05$ ). Подобни резултати са получени и при други проучвания и се обясняват с краткото време за възстановяване на желязните запаси на организма.

Има статистически зависима връзка между ниския социален статус и честотата на анемията ( $p < 0.05$ ), най-вероятно поради наличие на други фактори, свързани с начин на хранене, непроследяване на бременността и липса на профилактика на анемията.

Не установихме статистически значима връзка между телесното тегло и честотата на анемията ( $p > 0.05$ ), въпреки че някои автори разглеждат обезитетът като хронично заболяване, водещо до анемия.

### **IV.3. Влияние на анемията върху изхода на бременността и телесното тегло при раждане**

#### **3.1. Влияние на леката степен на желязо-дефицитна анемия върху протичането, изхода на бременността и телесното тегло на плода при раждане**

*Allen и сътр.* обобщават достъпните проучвания, изследващи ефектите на майчината анемия, желязния дефицит и прилаганите желязо-профилактика и лечение върху протичането и изхода на бременността. Според тях желязо-дефицитната анемия е рисков фактор за предтерминно раждане и ниско тегло на плода при раждане. Данните не са достатъчни, за да се определи степента на тежест на анемия, която би могла да доведе до майчина смърт. Приемът на желязни препарати подобрява желязния статус през бременността и за значителен период през пуерпериума. Той осигурява известна профилактика на желязния дефицит и при последваща бременност. Желязният дефицит

през бременността намалява железните запаси в плода, което се отразява на последващото му физическо и психическо развитие. Повечето проучвания (*Abu-Saad и сътр.*) подкрепят рутинната желязо-профилактика през бременността.

Две са важните гледни точки за оценка на зависимостта между наличния железен дефицит и анемия и протичането и изхода на бременността: гестационната възраст, когато са определени стойностите на хемоглобин и степента на анемия. Стойностите на хемоглобин и хематокрит започват да се понижават едновременно с увеличението на плазмения обем през второто тримесечие. Плазменият обем достига най-ниски нива в края на второ и началото на трето тримесечие и се повишава отново към термин. Затова най-подходящото време за оценка на рисковете, свързани с майчината анемия е първата половина на бременността. Ниски стойности на хемоглобин и намалени железни запаси преди забременяване и в ранните срокове на бременността са свързани с по-висока честота на предтерминно раждане (*J. P. Steer*).

Степента на тежест на анемията е основен фактор, определящ протичането и изхода на бременността. Установена е зависимост между стойностите на майчиния хемоглобин, теглото на плода при раждане и срока на раждане. Леките степени на анемия при бременни, приемащи желязо-съдържащи препарати, не са свързани с предтерминно раждане (ПТР) (*Kozuki и сътр.*).

Желязо-заместителното лечение е с протективна роля по отношение изхода на бременността. От друга страна, тежките степени на анемия, особено тези в първо тримесечие на бременността, са свързани с ПТР, ниско тегло на плода при раждането, нисък Апгар скор и по-висока честота на оперативни раждания (*Jaleel и сътр.*). Подобни резултати получихме в проучване за оценка влиянието на анемията върху изхода на бременността и телесното тегло при раждане.

При 382 бременни пациентки определихме стойностите на хемоглобин и серумен феритин, според които бяха обособени четири групи. Първа група са бременни с желязо-дефицитна анемия (ЖДА) ( $Hb < 110 \text{ g/l}$  и феритин  $\leq 15 \mu\text{g/l}$ ), втора група- с намалени запаси от желязо, без анемия (ЖД) ( $Hb \geq 110 \text{ g/l}$  и феритин  $16-30 \mu\text{g/l}$ ), трета група- друг вид анемия (А), различна от желязо-дефицитна ( $Hb < 110 \text{ g/l}$  и феритин  $> 30 \mu\text{g/l}$ ) и четвърта група- контролна (К), с нормален статус.

Табл. 7. Възраст и гестационна възраст при изследваните бременни

	Група 1 (ЖДА)	Група 2 (ЖД)	Група 3 (друг вид А)	Група 4 (К)
Брой (%)	25 (6.5)	123 (32.2)	45 (11.8)	189 (49.5)
Възраст (Mean $\pm$ SD)	30.3 $\pm$ 5.9	29.7 $\pm$ 5.7	30.1 $\pm$ 6.3	30.8 $\pm$ 5.9
Гестационни седмици при раждането (Mean $\pm$ SD)	38.6 $\pm$ 2.3	38.9 $\pm$ 1.9	38.7 $\pm$ 1.8	38.7 $\pm$ 2.6
< 37 г.с. ( % )	2 (8)	7 (5.7)	2 (4.4)	18 (9.5)
37- 42 г.с.( % )	23 (92)	116 (94.3)	43 (95.6)	171 (90.5)

Средната възраст на бременните, включени в изследването е  $30.2 \pm 5.9$  години.

Средната гестационна възраст на пациентките от 1ва, 2ра и 3та група при раждането е  $38.7 \pm 2$  г.с. За сравнение средната гестационна възраст при раждането на пациентките от 4та (контролна) група без анемия е  $38.7 \pm 2.6$  г.с.

Желязо-дефицитна анемия установихме при 6.5 % от бременните, намалени желязни запаси при 32.2 %, а анемия от друг произход (таласемия, мегалобластна анемия, анемия при хронично заболяване)- при 11.8 %.

В група 1 (с ЖДА) 8 % от бременните раждат преди 37 г.с., а останалите 92 % раждат в интервала 37-42 г.с. Преди 37 г.с. раждат 5.7 % от жените в групата с ЖД и 4.4 % от жените в групата с друг вид анемия, а в интервала 37-42 г.с. раждат съответно 94.3 % и 95.6 %.

След статистическа обработка на резултатите се установи липса на статистически значима разлика между групите с ЖДА, ЖД и друг вид А спрямо контролната група без А по отношение на възрастта и гестационния срок на раждане ( $p < 0.05$ ) (таблица 8):

Табл. 8. Статистическа връзка между изследваните групи (p value < 0.05)

	Група 1/ Контрола	Група 2/ Контрола	Група 3/ Контрола	Групи 1, 2, 3/ Контрола
Възраст	0.827	0.068	0.336	0.082
Гестационни седмици при раждането	0.633	0.687	0.485	0.153

За оценка влиянието на различните видове анемия и намалените запаси от желязо върху протичането на бременността и послеродовия период определихме средните стойности на хемоглобин при раждане и честотата на абрупцио на плацентата, абнормна плацентация, прееклампсия, постпартална хеморагия, пуерперална инфекция и субинволюция на матката в изследваните групи (таблица 9):

Табл. 9. Средни стойности на хемоглобин при раждането и честота на акушерски усложнения (n/ %)

	Група 1 (ЖДА)	Група 2 (ЖД)	Група 3 (А)	Група 4 (К)
Hb (Mean ± SD)	109 ± 11	121 ± 12	113 ± 9	125 ± 9
Абрупцио на плацента	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.5)
Абнормна плацентация	2 (8.0)	4 (3.3)	0 (0.0)	2 (1.1)
Прееклампсия	0 (0.0)	1 (0.8)	3 (6.7)	4 (2.1)
Постпартална хеморагия	1 (4.0)	9 (7.3)	3 (6.7)	31 (16.4)
Пуерперална инфекция	0 (0.0)	7 (5.7)	6 (13.3)	21 (11.1)
Субинволюция на матката	1 (4.0)	3 (2.4)	0 (0.0)	2 (1.1)

Табл. 10. Статистическа връзка между изследваните групи (p value < 0.05)

	Група 1/ Контрола	Група 2/ Контрола	Група 3/ Контрола	Групи 1, 2, 3/ Контрола
Хемоглобин	0.001	0.005	0.001	0.001
Абрупцио на плацента	1	1	1	1
Абнормна плацентация	0.068	0.217	1	0.284
Прееклампсия	1	0.652	0.132	1
Постпартална хеморагия	0.482	0.110	0.613	0.217
Пуерперална инфекция	1	0.550	1	1
Субинволюция на матката	0.312	0.386	1	0.685

\*Пуерпералната инфекция включва уринарна инфекция, ранева инфекция, мастит, ендометрит, тромбоз, инфекция от друг произход

Средните стойности на хемоглобин преди раждането са  $121 \pm 12$  g/l (79-154 g/l). Процентът анемични бременни преди раждането е 9.7 % (8.8 % с лека и 0.9 % с умерена по степен анемия). Въпреки желязо-заместителното лечение на анемичните бременни, значително по-ниски нива на хемоглобин се установяват при тези жени преди раждането (p=0.001). Статистически значима разлика се наблюдава в стойностите на хемоглобин преди раждането и между групата с намалени желязни запаси и контролната група (p=0.005).

Не се наблюдава повишена честота на усложнения при бременните с анемия и намалени запаси от желязо в сравнение с контролната група.

### 3.2. Влияние на леката степен на желязо-дефицитна анемия върху телесното тегло на плода и срока на раждане.

В изследваните три групи най-чести са леките степени на тежест на анемията. Определихме средната честота на гестационната възраст при раждане и теглото на плода при раждане в групите с ЖДА, ЖД, друг вид А и без А.

Табл. 11. Влияние на стойностите на хемоглобин върху теглото на плода и срока на раждане

	Група 1 (ЖДА)	Група 2 (ЖД)	Група 3 (А)	Група 4 (К)
Гестационна възраст при раждане Mean $\pm$ SD	38.6 $\pm$ 2.3	38.9 $\pm$ 1.9	38.7 $\pm$ 1.8	38.7 $\pm$ 2.6
Тегло на плода при раждане (g) Mean $\pm$ SD	3412 $\pm$ 605	3369 $\pm$ 625	3218 $\pm$ 546	3299 $\pm$ 687
Ниско тегло при раждане	2 (8.0)	7 (5.7)	3 (6.7)	14 (7.4)
Макрозомия	4 (16.0)	14 (11.4)	0 (0.0)	19 (10.1)
Мекониално оцветени ОВ	3 (12.0)	1 (0.8)	3 (6.7)	15 (7.9)
ПТР	2 (8.0)	7 (5.7)	2 (4.4)	18 (9.5)
ППОМ	1 (4.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	7 (3.7)

Средната гестационна възраст на пациентките от първите три групи при раждането е 38.7  $\pm$  2.0 г.с., а средното тегло на плода при раждането е 3333  $\pm$  592 g. Средното тегло на плода при раждането в контролната група без А е 3299  $\pm$  687 g.

Предтерминно раждане установихме при 5.7 % от пациентките с ЖД и А срещу 9.5 % от контролната група пациентки; предтерминно пукнат околоплоден мехур- при 1.6 % срещу 3.7 % съответно, ниско тегло при раждането (< 2500 g)- при 6.2 % срещу 7.4 %; макрозомия (> 4000 g)- при 9.3 % срещу 10.1 %; мекониално оцветени околоплодни води- при 3.6 % срещу 7.9 %.

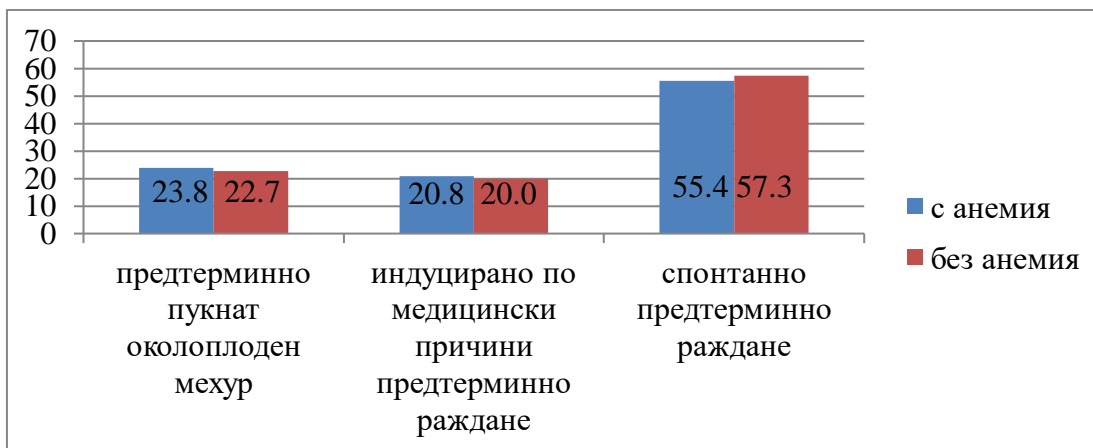
Табл. 12. Статистическа връзка между изследваните групи (p value < 0.05)

	Група 1/ Контрола	Група 2/ Контрола	Група 3/ Контрола	Групи 1, 2, 3/ Контрола
Ниско тегло при раждане	1	0.211	0.583	0.192
Макрозомия	0.25	0.324	0.82	0.712
Мекониално оцветени ОВ	0.428	0.006	1	0.12
ПТР	1	0.287	0.38	0.179
ППОМ	1	0.491	0.351	0.216

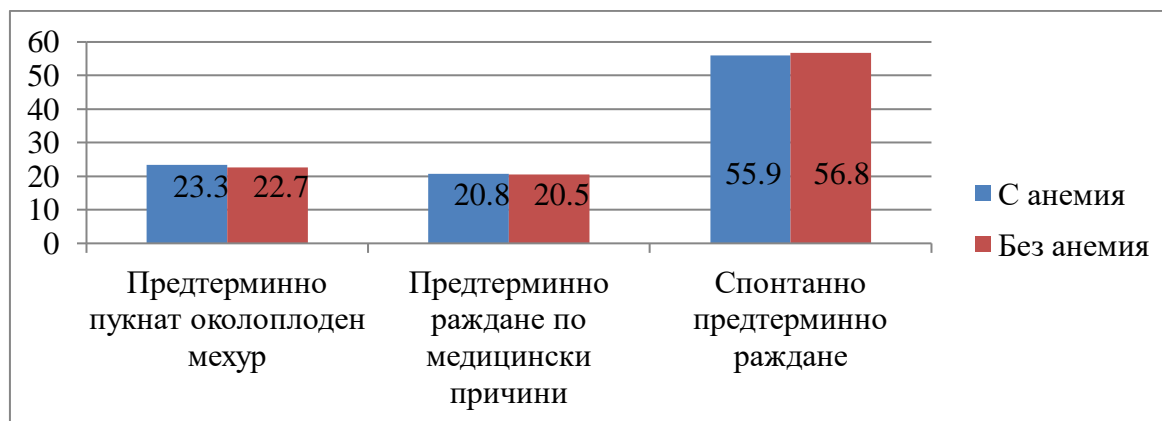
Установи се статистически значима връзка между наличието на мекониално оцветени околоплодни води и намалените запаси от желязо (1/123 неанемични срещу 14/189 бременни с намалени запаси от желязо) (p= 0.006).

Няма статистически значима връзка между групите с ЖД, лека степен на А и контролната група по отношение на ниското тегло при раждане, макрозомията, ПТР и ППОМ.

Влиянието на анемията върху изхода на бременността оценихме чрез определяне на честотата на случаите с предтерминно пукнат околоплоден мехур, индуцирано по медицински причини предтерминно раждане и спонтанно предтерминно раждане при пациентки с и без анемия преди 37 г.с. (фигура 2), между 34 и 36 г.с. (фигура 3), между 32 и 33 г.с. (фигура 4) и преди 32 г.с. (фигура 5):



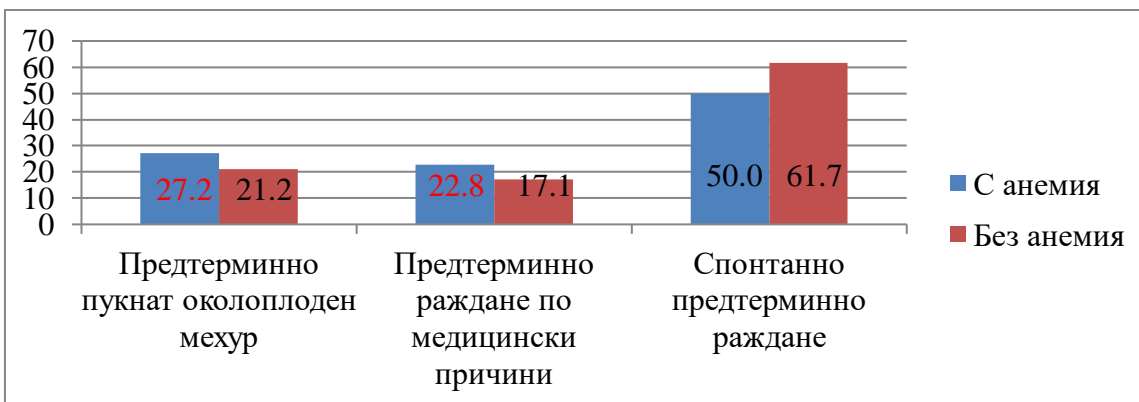
Фиг. 2. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР < 37 г.с.)



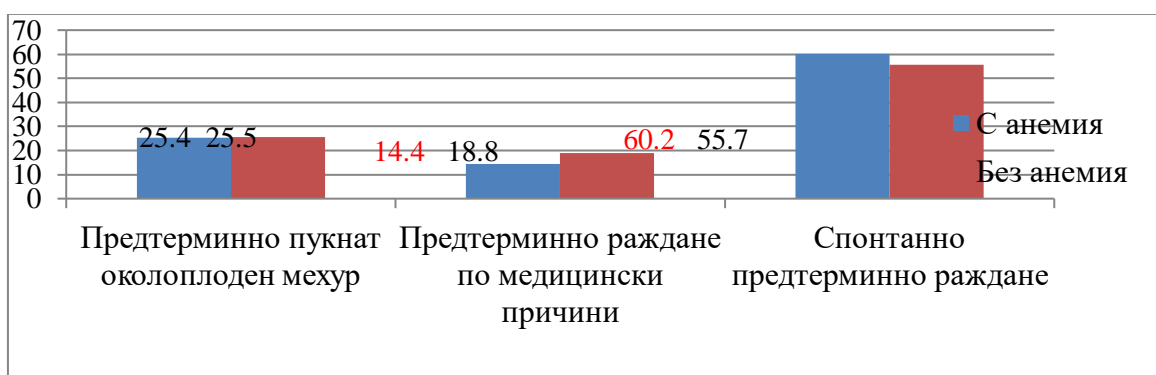
Фиг. 3. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР 34-36 г.с.)

В интервала 34-36 г.с. ППОМ се наблюдава при 23.3 % от пациентките с А и при 22.7 % от пациентките без А. ПТР по медицински причини има при 20.8 % от пациентките с А и при 20.5 % от пациентките без А, а спонтанно ПТР- при 55.9 % и 56.8 % съответно.

Фигури 2 и 3 показват, че няма статистически зависима връзка между честотата на ППОМ и ПТР (спонтанно и по медицински причини) между 34 и 37 г.с. и честотата на анемията.



Фиг. 4. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР 32-33 г.с.)



Фиг. 5. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР < 32 г.с.)

Статистически зависима връзка съществува между честотата на анемията и ППОМ и ПТР по медицински причини в 32-33 г.с., както и между честотата на анемията и ПТР в 32 г.с.

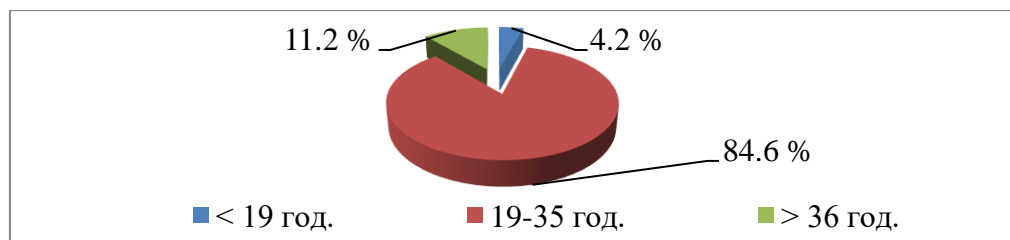
Това потвърждава повечето резултати от проучвания на други автори, показващи, че колкото по-ранен е гестационният срок на възникване на анемия, толкова по-голяма е вероятността за ППОМ и ПТР (*Yi и сътр.*).

#### IV.4. Протичане и изход от бременността при пациентки с $\beta$ – таласемия минор

За период от една година (януари 2013 - януари 2014) е проведено проспективно проучване на станалите за периода 3842 раждания, относно наличието на  $\beta$ -таласемия.

При електрофореза на хемоглобина 79 от пациентките са с доказана  $\beta$ -таласемия минор, 3-с  $\beta$ -таласемия интермедия, а останалите 3760 са без таласемичен синдром.

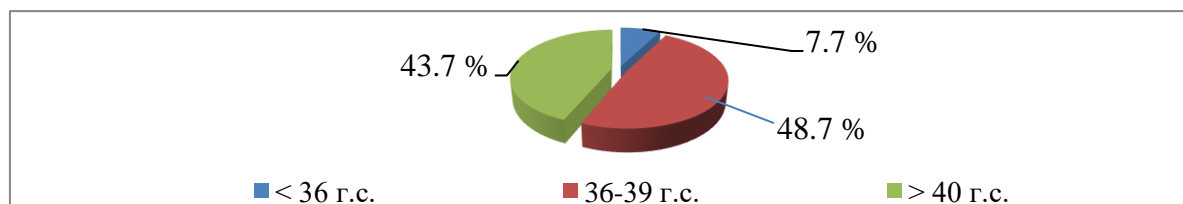
Пациентките с  $\beta$ -таласемия минор са разпределени в няколко групи според: възраст, срок на бременността към момента на раждане, брой на предходните бременности, тегло на новородените при раждане (фигура 6):



Фиг. 6. Възрастово разпределение на пациентките с  $\beta$ - таласемия минор

Под 19 г. са 4.2 % от пациентките, между 19 и 35 г. са 84.6 %, а над 36 г. са 11.2 %. Най-висок (84.6 %) е процентът на таласемичките във възрастовата група 19-35 г. (най-голям е броят на изследваните бременни в тази възрастова група). Няма статистически значима връзка между честотата на таласемията и възрастта на пациентките.

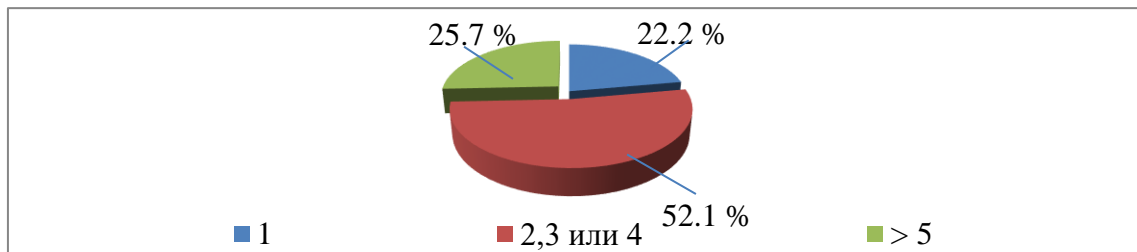
По отношение на гестационната възраст към момента на раждане преди 36 г.с. са родили 7.7 % от пациентките с таласемия, между 36 и 39 г.с. - 48.7 % от пациентките, а след 40 г.с. - 43.7 % (фигура 7):



Фиг. 7. Разпределение на пациентките с  $\beta$ -таласемия минор по гестационна възраст към момента на раждане

$\beta$ - Таласемия минор не оказва влияние върху срока на раждане.

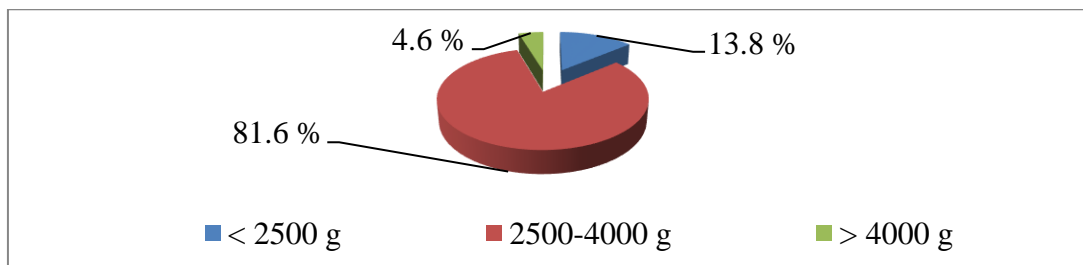
Процентът на таласемичките с 2,3 или 4 поредни бременности е 52.1 %, а на тези с 1 или > 5 е съответно 22.2 % и 25.7 % (фигура 8):



Фиг. 8. Разпределение на пациентките с  $\beta$ -таласемия минор според броя на предходните бременности

Няма статистически значима връзка между честотата на таласемия минор и поредността на бременността.

Сред изследваните пациентки с  $\beta$ -таласемия минор 13.8 % са родили плод с тегло под 2500 g, а 4.6 % плод с тегло над 4000 g (фигура 9):



Фиг. 9. Разпределение на пациентките с  $\beta$ -таласемия минор според теглото на новородените

Най-висок е процентът на пациентките с  $\beta$ -таласемия минор, родили доносни плодове с тегло между 2500 g и 4000 g (81.6 %), което показва, че  $\beta$ -таласемия минор не оказва влияние върху теглото на плода при раждане.

Определихме честотата на най-често наблюдаваните състояния, които по литературни данни (*Rund и сътр.*) съпътстват или усложняват бременността при пациентките с  $\beta$ -таласемия минор: прееклампсия, гестационен диабет, олиго- и полихидрамнион, предтерминно раждане, Цезарово сечение (таблици 13 и 14):

Табл. 13. Честота на съпътстващите заболявания и някои акушерски рискови фактори при пациентки с и без  $\beta$ -таласемия минор

Заболявания и рискови фактори	Пациентки с $\beta$ -таласемия	Пациентки без $\beta$ -таласемия	Статистически значима връзка при $p < 0.05$
Предидшно Цезарово сечение	14.6 %	10.5 %	0.035
Прееклампсия	5.4 %	6.0 %	0.65
Гестационен диабет	6.1 %	5.0 %	0.42
Полихидрамнион	3.8 %	4.1 %	0.36
Олигохидрамнион	5.4 %	2.1 %	< 0.001
Предтерминно раждане	7.3 %	5.8 %	0.27

Наблюдавахме статистически значима връзка на  $\beta$ -таласемия минор с олигохидрамнион ( $p < 0.001$ ) и предходно Цезарово сечение ( $p = 0.035$ ).

Не установихме статистически значима връзка на  $\beta$ -таласемия минор с прееклампсия, гестационен диабет, полихидрамнион и предтерминно раждане ( $p > 0.05$ ).

Определихме честотата на абрупцио на плацентата, плацента превия, пелвио-фетална диспропорция, вакуум екстракция, Цезарово сечение, Апгар на 1ва и 5та минута и перинатална смъртност при пациентки с и без  $\beta$ -таласемия минор.

Табл. 14. Честота на някои усложнения по време на бременност и раждане при пациентки с и без  $\beta$ -таласемия минор

Усложнения	Пациентки с $\beta$ -таласемия	Пациентки без $\beta$ -таласемия	Статистически значима връзка при $p < 0.05$
Абрупцио на плацентата	0.4 %	0.8 %	0.47
Плацента превия	1.0 %	0.4 %	0.09

ПФД	0	0.4 %	0.65
Вакуум екстракция	2.3 %	1.9 %	0.61
Апгар на 1ва мин. < 7	3.9 %	4.5 %	0.66
Апгар на 5та мин. < 7	1.2 %	0.6 %	0.26
Перинатална смъртност	0.8 %	1.5 %	0.34

Не установихме статистически значима разлика що се отнася до абрупцио на плацентата, плацента превия, ПФД, вакуум екстракция, Апгар на 1ва и 5та мин. и перинатална смъртност между двете групи ( $p > 0.05$ ).

Подобни резултати получават *Sedigheh u Sheiner u сътр. Sheiner u сътр.* провеждат 14-годишно проучване върху 159 195 раждания, от които 261 (0.2 %) са при пациентки с  $\beta$ -таласемия минор. Следните състояния са сигнификантно свързани с  $\beta$ -таласемия минор: олигохидрамнион (отношение на шансовете [OR] 2.1; 95 % доверителен интервал [CI] 1.2 %, 3.7 %), интраутеринна ретардация (OR 2.4; 95 % CI 1.4 %, 4.2 %), еврейски произход (OR 1.5; 95 % CI 1.2 %, 1.9 %) и предишно Цезарово сечение (OR 1.4; 95 % CI 1.1 %, 2.0 %). Не се установява статистически значима разлика по отношение на теглото на плода при раждане, нисък Апгар скор, вродени малформации и перинатална смъртност.

Бременни с  $\beta$ -таласемия минор се родоразрешават по-често с Цезарово сечение от неталасемичните пациентки (16.9 % и 12.2 %, съответно;  $p= 0.021$ ). Това по-скоро е свързано с наличието на други зависимости като интраутеринна ретардация на плода, олигохидрамнион и предишно Цезарово сечение или  $\beta$ -таласемия минор не е независим рисков фактор за Цезарово сечение (OR 1.3; 95 % CI 0.9 %, 1.9 %).

*Sedigheh u сътр.* сравняват 510 пациентки с  $\beta$ -таласемия минор и 512 неталасемични бременни (контроли). Пациетките с  $\beta$ -таласемия минор имат статистически значима по-висока честота на олигохидрамнион ( $p<0.001$ ) и Цезарово сечение ( $p=0.001$ ) от контролната група. Няма статистически значима разлика по отношение на Апгар скор на 1ва и 5та мин. ( $p=0.25$ ), интраутеринна ретардация ( $p=0.073$ ), гестационен диабет ( $p=0.443$ ) и преекламписия ( $p=0.166$ ) между двете групи.

Въз основа на нашите проучвания и достъпната ни литература може да се направи заключение, че  $\beta$ -таласемия минор не повлиява негативно протичането, изхода на бременността и развитието на плода.

#### **IV.5. Оценка на ефективността на различни перорални и парентерални желязо-съдържащи препарати за лечение на желязо-дефицитна анемия през бременността**

##### **5.1. Сравнение на феро- и фери- соли на желязото за перорално приложение по отношение ефективност, странични ефекти и влияние върху нивото на оксидативен стрес**

Бременността е състояние, предразполагащо към оксидативен стрес. Желязо-дефицитната анемия променя не само параметрите на пълната кръвна картина (ПКК), но и оксидативният баланс на организма (*Nagababu и сътр.*). Някои автори считат, че лечението с желязни препарати също генерира вредни оксидативни радикали (*Tiwari и сътр.*). Според *Allen и сътр.* оксидативният стрес, заедно с хипоксията и възпалението, оказва влияние върху срока на раждане.

С цел установяване влиянието на бременността, желязо-дефицитната анемия и лечението с желязни препарати върху нивото на оксидативен стрес, проведохме шестмесечно проучване на 80 бременни пациентки във второ и трето тримесечие на бременността.

Изследвахме една група от 50 пациентки, с лека до умерена по степен желязо-дефицитна анемия, и една контролна група от 30 бременни без анемия ( $Hb > 110$  g/l). Първата група разделихме на две подгрупи от по 25 пациентки. Всяка подгрупа приема по 200 mg елементно желязо дневно- едната под формата на феро-сол ( $Fe^{2+}$ ), а другата под формата на фери-сол ( $Fe^{3+}$ ).

Критерии на изключване от изследването са всички възпалителни състояния и хронични заболявания; акушерски усложнения като прееклампсия и генитално кървене; липса на толерантност към перорално желязо при предишни бременности; пушене; тежка анемия; бременни в първо тримесечие, поради по-висока честота на гастроинтестиналните оплаквания.

За оценка влиянието на железните препарати върху някои параметри на ПКК и биохимични маркери за железен дефицит изследвахме концентрациите на следните лабораторни показатели (Hb, Hct, MCV, RDW, Plt, S-Fe, S-феритин) в анемичната и контролната група преди започване на лечението и в двете подгрупи на 4-та седмица от началото на терапията.

Табл. 15. Демографски характеристики и лабораторни параметри на изследваната и контролна група преди лечението

Параметри	Група с ЖДА N= 50 Mean $\pm$ SD	Контролна група N= 30 Mean $\pm$ SD	Статистическа значимост при p value < 0.05
Възраст	25 $\pm$ 3.25	25.23 $\pm$ 5.34	0.81
Поредност на бременността	2.08 $\pm$ 1.41	2.10 $\pm$ 1.56	0.95
Гестационна седмица	25.04 $\pm$ 6.25	25.50 $\pm$ 6.88	0.76
<b>Hb (g/l)</b>	99.2 $\pm$ 0.99	119.2 $\pm$ 1.02	<b>&lt; 0.001</b>
<b>MCV (fl)</b>	76.20 $\pm$ 6.91	86.75 $\pm$ 3.02	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Hct (%)</b>	30.41 $\pm$ 2.80	36.20 $\pm$ 3.11	<b>&lt; 0.001</b>
RDW (%)	14.48 $\pm$ 1.66	14.33 $\pm$ 0.99	0.65
S- Fe ( $\mu$ g/l)	7.490 $\pm$ 4.577	9.112 $\pm$ 5.346	0.15
<b>S-феритин (<math>\mu</math>g/l)</b>	18.52 $\pm$ 5.53	65.55 $\pm$ 15.52	<b>&lt; 0.001</b>

Средните стойности на параметрите възраст, поредност на бременността и гестационни седмици в групата бременни с желязо-дефицитна анемия са близки до същите в контролната група.

Няма статистически значима разлика между средните стойности на RDW (p=0.65) и S-Fe (p=0.15) в двете групи.

Установи се статистически значима разлика ( $p < 0.001$ ) по отношение стойностите на хемоглобин, хематокрит, серумен феритин и MCV между групата с ЖДА и контролната група без анемия.

За оценка на влиянието на желязо-дефицитната анемия върху нивото на оксидативен стрес в организма на бременната изследвахме следните показатели в периферна кръв: отношение неутрофили: лимфоцити ( $</> 3$ ); отношение тромбоцити: лимфоцити ( $</> 160$ ); среден обем на тромбоцитите (MPV  $</> 8.9$ ); абсолютен брой неутрофили и абсолютен брой лимфоцити ( $</> 1500/\text{mm}^3$ ).

Таблица 16 сравнява анемичните и неанемични бременни по отношение на показателите за оксидативен стрес в периферна кръв преди лечението с желязни соли:

Табл. 16. Показатели за оксидативен стрес в периферна кръв на изследваната и контролна група преди лечението с желязни соли

Параметри	Група с ЖДА N= 50 Mean $\pm$ SD	Контролна група N= 30 Mean $\pm$ SD	Статистическа значимост при p value $< 0.05$
Plt	280 $\pm$ 97	263 $\pm$ 60	0.39
MPV (fl)	8.55 $\pm$ 0.75	8.43 $\pm$ 0.93	0.52
Ly	1774 $\pm$ 576.95	1887 $\pm$ 425.14	0.35
<b>Plt:Ly</b>	176.2 $\pm$ 85.70	143.2 $\pm$ 39.53	<b>0.05</b>
Neu	5175 $\pm$ 2214	4663 $\pm$ 1633	0.276
<b>Neu:Ly</b>	3.1 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 0.8	<b>0.02</b>

Не се установява статистически значима връзка ( $p > 0.05$ ) по отношение стойностите на тромбоцити (Plt), среден обем на тромбоцитите (MPV), лимфоцити (Ly) и неутрофили (Neu) в групата анемични и неанемични бременни.

Статистическа значимост в двете групи има при параметрите Plt:Ly ( $p = 0.05$ ) и Neu:Ly ( $p = 0.02$ ). Тези параметри показват повишени нива на оксидативен стрес в групата с желязо-дефицитна анемия в сравнение с контролната група.

С цел оценка на ефективността на феро- и фери- солите на желязо при лечение на леки степени на желязо-дефицитна анемия изследвахме две групи пациентки от по 25 анемични бременни.

Съпоставихме средните стойности на хемоглобин (Hb), среден обем на еритроцитите (MCV), хематокрит (Hct), ширина на еритроцитно разпределение (RDW), серумно желязо (S-Fe) и феритин в двете групи (таблица 17):

Табл. 17. Сравнение между групите анемични бременни след приложение на феро- и фери- сол на желязо по отношение изследваните лабораторни параметри

Параметри	Група след лечение с Fe 2+ N= 25/ Mean $\pm$ SD	Група след лечение с Fe 3+ N= 25/ Mean $\pm$ SD	Статистическа значимост при p value < 0.05
Hb (g/l)	116.6 $\pm$ 0.35	114.5 $\pm$ 1.34	0.31
MCV (fl)	85.97 $\pm$ 8.03	85.58 $\pm$ 7.82	0.86
Hct (%)	33.58 $\pm$ 3.85	33.94 $\pm$ 4.28	0.76
RDW (%)	13.76 $\pm$ 0.82	13.66 $\pm$ 0.84	0.70
S-Fe ( $\mu$ g/l)	8.172 $\pm$ 3.186	8.164 $\pm$ 3.332	0.99
S-феритин ( $\mu$ g/l)	58.63 $\pm$ 10.09	57.22 $\pm$ 13.45	0.68

Съпоставяйки резултатите от лечението с феро- и фери- соли на желязото установихме значително повишение стойностите на хемоглобин и на останалите изследвани лабораторни параметри и в двете групи, в сравнение с базовите нива преди стартиране на терапията.

Подобни резултати, отразяващи подобрене в хематологичния и железен статус след лечение с феро- и фери- соли на желязото, получават и *Ortiz u съмп.*

Няма статистическа значима връзка между групата, лекувана с феро- соли и групата, лекувана с фери- соли на желязото (p> 0.05). Двете форми на желязо за перорално лечение на желязо-дефицитна анемия са сравними по ефективност.

Влиянието на феро- и фери- солите на желязо върху нивата на оксидативен стрес е представено на таблица 18:

Табл. 18. Сравнение между групите анемични бременни след приложение на феро- и фери-сол на желязо по отношение изследваните показатели за оксидативен стрес в периферна кръв

Параметри	Група след лечение с Fe <sup>2+</sup> N= 25/ Mean ± SD	Група след лечение с Fe <sup>3+</sup> N= 25/ Mean ± SD	Статистическа значимост при p value < 0.05
Plt	440 ± 199	560 ± 88.9	0.90
MPV (fl)	8.48 ± 0.91	8.50 ± 0.90	0.94
Ly	1697 ± 327	1700 ± 302	0.98
Plt:Ly	139.70 ± 23.91	138.75 ± 23.26	0.89
Neu	4754 ± 1658	4588 ± 1704	0.73
Neu:Ly	3.1 ± 1.1	2.77 ± 1.01	0.74

Не се установява статистически значима разлика между двете групи по отношение средните стойности на показателите за оксидативен стрес в периферна кръв (p > 0.05).

Таблицы 19, 20, 21 и 22 сравняват стойностите на периферните инфламаторни маркери преди и след лечението с феро- и фери- соли на желязото:

Табл. 19. Отношение Plt: Ly преди и след лечението с феро- и фери- соли на желязото

Отношение Plt:Ly	Лечение с Fe <sup>2+</sup>		Контролна група N (%)	Лечение с Fe <sup>3+</sup>	
	Преди N (%)	След N (%)		Преди N (%)	След N (%)
Ниско < 160	15 (60)	20 (80)	24 (80)	12 (48)	20 (80)
Високо > 160	10 (40)	5 (20)	6 (20)	13 (52)	5 (20)
Средна ст-ст	147.69	132.88	133.49	170.74	132.88
Интервал	93.3-333.3	99.5-184.7	92.2-202.7	70.2-406.2	99.5-184.7
p value	0.002			0.02	

Статистически значима разлика по отношение на Plt: Ly спрямо контролната група се наблюдава, както след лечение с Fe 2+ (p=0.002), така и след лечение с Fe 3+ (p=0.02).

Табл. 20. Отношение Neu: Ly преди и след лечението с феро- и фери- соли на желязото

Отношение Neu:Ly	Лечение с Fe 2+		Контролна група N (%)	Лечение с Fe 3+	
	Преди N (%)	След N (%)		Преди N (%)	След N (%)
Ниско < 3	11 (44)	13 (52)	21 (70)	14 (56)	15 (60)
Високо > 3	14 (56)	12 (48)	9 (30)	11 (44)	10 (40)
Средна ст-ст	3.2	2.83	2.6	2.6	2.8
Интервал	0.9-5.0	1.41-4.41	1.5-4.1	1.4-5.7	1.41-4.41
p value	< 0.001			< 0.001	

Статистически значима разлика по отношение на Neu: Ly спрямо контролната група се наблюдава, както след лечение с Fe 2+, така и след лечение с Fe 3+ (p< 0.001).

Табл. 21. Стойности на MPV преди и след лечението с феро- и фери-соли на желязото

Стойности на MPV	Лечение с Fe 2+		Контролна група N (%)	Лечение с Fe 3+	
	Преди N (%)	След N (%)		Преди N (%)	След N (%)
< 8.9	14 (56)	18 (72)	21 (70)	16 (64)	18 (72)
> 8.9	11 (44)	7 (28)	9 (30)	9 (36)	7 (28)
Средна ст-ст	8.5	8.2	8.5	8.3	8.2
Интервал	6.7-9.5	7.3-11.3	7.1-10	7.2-10.6	7.1-11.3
p value	0.002			< 0.001	

Статистически значима разлика по отношение стойностите на MPV спрямо контролната група се наблюдава, както след лечение с Fe 2+ (p=0.002), така и след лечение с Fe 3+ (p< 0.001).

Табл. 22. Абсолютен брой лимфоцити (Ly) преди и след лечението с феро- и фери- соли на желязото

Абсолютен брой лимфоцити (Ly)	Лечение с Fe 2+		Контролна група N (%)	Лечение с Fe 3+	
	Преди N (%)	След N (%)		Преди N (%)	След N (%)
< 1500	5 (20)	10 (40)	5 (16.7)	4 (16)	9 (36)
> 1500	20 (80)	15 (60)	25 (83.3)	11 (84)	16 (64)
Средна ст-ст	1675	1628	1849	1675	1656
Интервал	544-3600	1362-2450	1363-2850	544-3068	1372-2430
p value	0.002			0.004	

Статистически значима разлика по отношение стойностите на Ly спрямо контролната група се наблюдава, както след лечение с Fe 2+ (p=0.002), така и след лечение с Fe 3+ (p= 0.004).

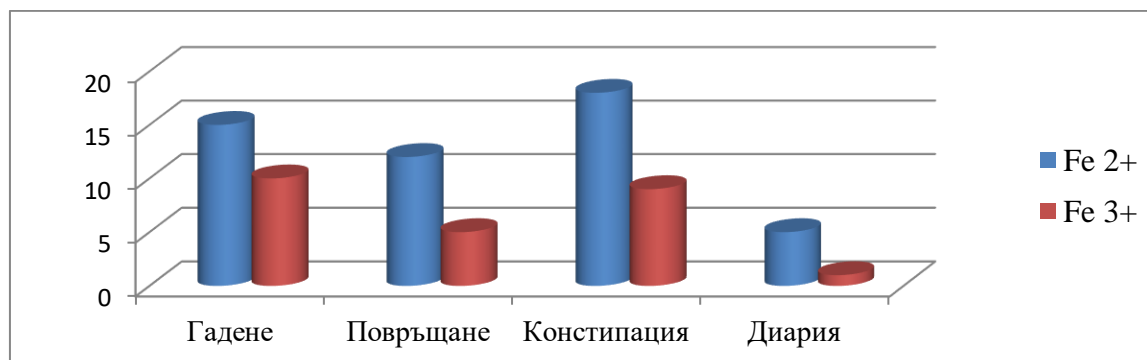
Нашите изследвания показват, че и феро- и фери-солите на желязо повишават стойностите на периферните маркери за оксидативен стрес в сравнение с контролната група нелекувани анемични бременни.

Според *Sanaa и сътр.* повишението на серумните стойности на феритин след лечение с железни соли е свързано най-вероятно с оксидативния стрес. Феритинът предпазва тъканите от увреда от свободните радикали като изолира нетрансферин свързаното желязо под формата на запаси. Наблюдава се и относително намаление на периферните инфламаторни маркери: Neu: Ly, Plt: Ly, MPV и абсолютен брой на Ly след лечението с желязо-съдържащи препарати, което е в противоречие с нашите резултати. Независимо от това, отношенията Neu: Ly и Plt: Ly, MPV и абсолютен брой на Ly могат да бъдат надеждни показатели за оценка на оксидативния стрес.

Пероралната терапия на ЖДА е широко прилагана в практиката, но отговор се наблюдава само при част от профилактираните и лекувани пациентки. Това се дължи на няколко фактора, включващи сериозни оплаквания от страна на ГИТ (гастроинтестинален тракт), нарушаващи абсорбцията на пероралните желязо-съдържащи препарати и къмплаянса на пациентките. През последните години се разработват нови форми на желязо (II) и (III) комплекси, които се усвояват по-добре от пациентките.

Страничните ефекти на пероралното желязолечение включват най-често метален вкус, гадене, повръщане, диария, констипация и/или коремна болка. Феросолите на желязо имат ниски и вариращи нива на абсорбция, които зависят от приема на определени храни и лекарства и от целостта на чревната мукоза. Ферисолите на желязо са по-малко разтворими и съответно с по-ниска бионаличност.

За оценка на страничните ефекти на желязото сравнихме двете по-горе описани групи пациентки, приемащи съответно феро- и фери-соли на желязо (фигура 10):



Фиг. 10. Странични ефекти на феро- и фери-формата на желязо

При сравнение между групата пациентки, приемаща феросоли на желязото и групата, приемаща ферисоли, установихме значително по-слабо изразени странични ефекти от страна на гастроинтестиналния тракт (гадене, повръщане, констипация) във втората група ( $p < 0.05$ ). Подобни резултати получават и *Toblli* и *сътр.*

Заклучението, което бихме могли да направим въз основа на проведените изследвания е, че феро- и фери-солите на желязо не се различават помежду си по отношение

повлияване на хематологичните показатели, но фери-солите са предпочитано средство за профилактика и лечение на анемията, поради по-ниската честота на странични ефекти.

## **5.2. Оценка на ефективността на ежедневен и интермитентен прием на перорално желязо за профилактика на желязо-дефицитна анемия.**

Приемът на желязо-съдържащи препарати от бременните е нежелан, основно поради страничните им ефекти. Както споменахме в глава 5.1., вероятна причина за нежеланите реакции е оксидативният стрес, който предизвиква интолеранс от страна на ГИТ. Тънкочревната мукоза се възстановява за около 3 дни, поради което прилаганото през това време желязо не се абсорбира достатъчно. Периодичният прием на желязо позволява на мукозата да се възстанови, което от своя страна подобрява усвояването на желязо. Според *Viteri и сътр.* седмичният прием на желязо се оказва по-ефективен и по-евтин от ежедневния.

За оценка на ефективността на ежедневния и интермитентния прием на перорално желязо за профилактика на желязо-дефицитна анемия проведохме проспективно проучване, включващо 150 едноплодни бременности във второ и трето тримесечие на бременността, без данни за анемия. По време на проучването отпаднаха 8 пациентки, поради предтерминно раждане. Проучването продължи с 50 бременни, приемащи по 100 mg елементно желязо дневно, 43- по 100 mg елементно желязо три пъти седмично и 49- по 100 mg елементно желязо седмично. Определихме стойностите на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин преди започване на профилактиката и на 6та седмица от началото ѝ (табл. 23 и 24):

Табл. 23. Стойности на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин преди и след започване на профилактиката

Mean ±SD		Fe/ дневно n= 50	p value	Fe/ 3 х седмично n= 43	p value	Fe/ седмично n= 49	p value
Hb (g/l)	Преди	110.84± 0.82	< 0.001	126.2 ±0.78	0.541	116.2 ±0.82	< 0.001
	След	124.4 ±0.99		140.3 ±146.8		125.3 ±0.77	
S- желязо (µg/l)	Преди	9.674 ±3.431	0.948	9.421 ±3.114	0.516	9.728 ±3.165	0.942
	След	9.714 ±4.006		9.990 ±5.333		9.657 ±6.262	
S- феритин (µg/l)	Преди	39.90 ±4.51	0.005	32.86 ±32.78	0.003	37.87 ±34.95	0.002
	След	59.66 ±45.32		58.82 ±33.6		56.53 ±33.33	

Таблица 24 показва статистически значима разлика ( $p < 0.05$ ) в стойностите на хемоглобин и серумен феритин в групата с дневен и седмичен прием на желязо и само на серумен феритин в групата с прием на желязо 3 х седмично.

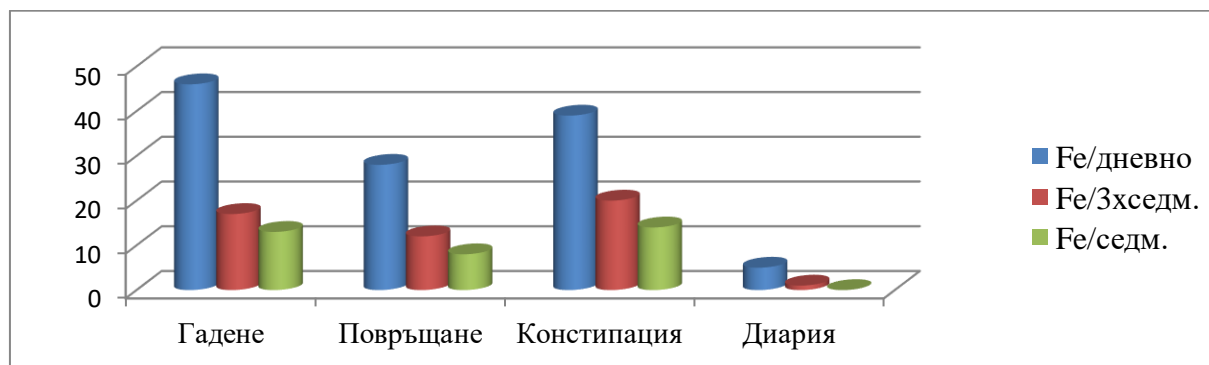
Не се установи статистически значима разлика ( $p > 0.05$ ) в стойностите на серумно желязо в трите групи преди и 6 седмици след началото на профилактиката.

Табл. 24. Стойности на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин преди и след започване на профилактиката

Mean $\pm$ SD		Fe/ дневно n= 50	Fe/3x седмично n= 43	Fe/ седмично n= 49	p value
Hb (g/l)	Преди	110.84 $\pm$ 0.82	126.2 $\pm$ 0.78	116.2 $\pm$ 0.82	0.518
	След	124.4 $\pm$ 0.99	140.3 $\pm$ 146.8	125.3 $\pm$ 0.77	0.276
S-Fe ( $\mu$ g/l)	Преди	9.674 $\pm$ 3.431	9.421 $\pm$ 3.114	9.728 $\pm$ 3.165	0.962
	След	9.714 $\pm$ 4.006	9.990 $\pm$ 5.333	9.657 $\pm$ 6.262	0.970
S-феритин ( $\mu$ g/l)	Преди	39.90 $\pm$ 4.51	32.86 $\pm$ 32.78	37.87 $\pm$ 34.95	0.827
	След	59.66 $\pm$ 45.32	58.82 $\pm$ 33.6	56.53 $\pm$ 33.33	0.635

Средните стойности на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин не показват статистически значима разлика ( $p > 0.05$ ) в трите групи преди и след профилактиката. Тези данни показват, че интермитентният прием на желязо за профилактика на ЖД и ЖДА е също толкова ефективен по отношение повишаване серумните стойности на хемоглобин, желязо и феритин, колкото и ежедневния.

При интермитентния прием на желязо-съдържащи препарати страничните ефекти от страна на ГИТ са по-слабо изразени до липсващи (фигура 11):



Фиг. 11. Странични ефекти от страна на ГИТ при ежедневен и интермитентен прием на железни препарати

Нашето проучване демонстрира три възможности за перорален прием на желязо-съдържащ препарат: ежедневно, 3 x седмично и ежеседмично. И трите типа са достатъчно ефективни за профилактика на ЖДА по време на бременност. Най-добър къмплайс на пациентките се наблюдава при ежеседмично приемане на желязния препарат, резултати, сходни със съобщаваните в литературата (*Peña-Rosas и сътр.*).

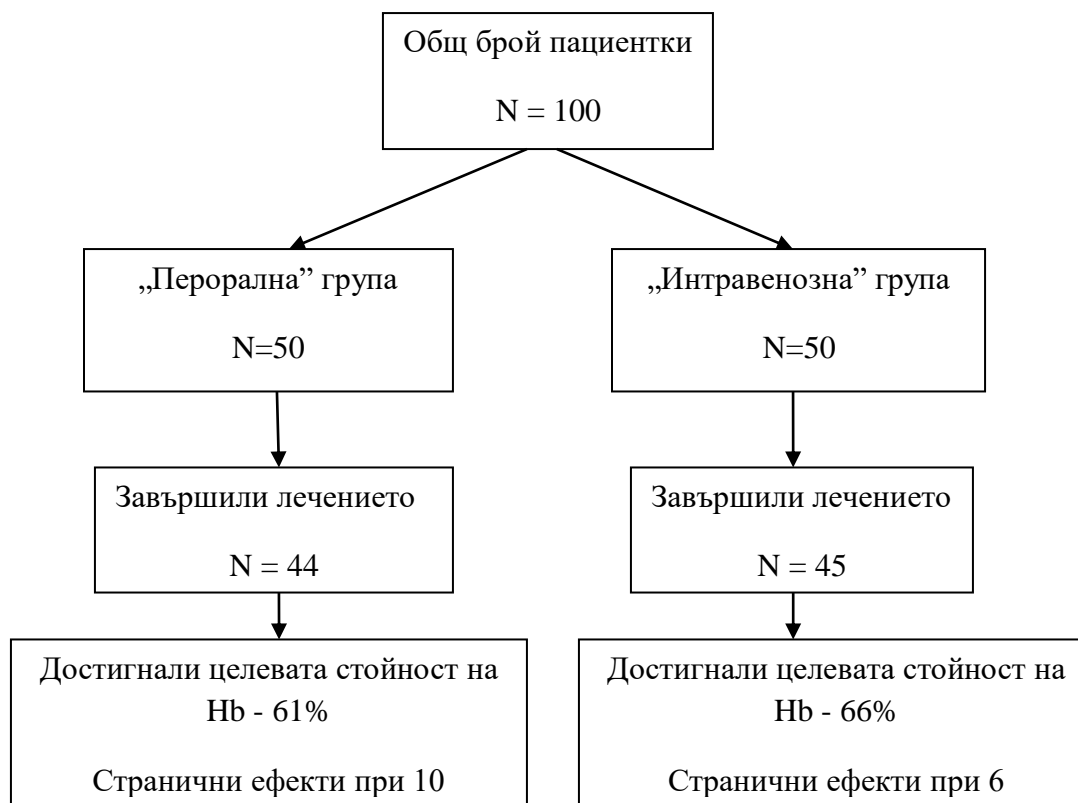
### **5.3. Оценка на ефективността на перорално и парентерално приложени желязо-съдържащи препарати за лечение на лека и умерена по степен желязо-дефицитна анемия**

За период от осем месеца (от септември 2015 до април 2016 г. включително) са изследвани 100 хоспитализирани в СБАЛАГ „Майчин дом” бременни пациентки. При всички е установена желязо-дефицитна анемия (Hb 69-109 g/l; феритин < 30 µg/l).

Пациентките разделихме в две групи от по 50, според типа на приложение на желязо-съдържащия препарат- перорално или интравенозно. По време на лечението 6 пациентки от „пероралната” и 5 от „интравенозната” група бяха изключени от проучването по различни причини. Целевите стойности на хемоглобин са 110 g/l.

За перорално лечение използвахме таблетки железен (III) полималтозен комплекс, съдържащи 100 mg елементно желязо, а за парентерално (интравенозно) лечение - ампули от 5 ml, съдържащи 20 mg/ml железен (III) хидроксизахарозен комплекс. Приеманата/ аплицираната доза е 200 mg елементно желязо дневно. Бавно интравенозно се прилагат 2 ампули железен (III) хидроксизахарозен комплекс, разредени в 250 ml 0.9 % NaCl.

За оценка на ефективността на лечението се проверява ретикулоцитният отговор 10 дни от започване на терапията. Стойностите на хемоглобин, еритроцити, феритин и еритроцитните индекси (MCV, MCH, MCHC) се изследват месец след началото на лечението.



Фиг. 12. Разпределение на пациентките в двете групи, с обобщени резултати от лечението

От „пероралната” група пациентки 44 завършват лечението, като 61 % от тях достигат целевите стойности на хемоглобин от 110 g/l. Завършилите лечението пациентки от „интравенозната” група са 45, като 66 % достигат целевите стойности на хемоглобин.

Табл. 25. Демографски особености на пациентките в „пероралната” и „интравенозната” група

	„Перорална” група (n= 44)	„Интравенозна” група (n= 45)	Статистическа значимост при $p < 0.05$
Възраст Mean $\pm$ SD	27 $\pm$ 2.99 (22-34)	27 $\pm$ 4.09 (20-35)	0.427

ВМІ Mean ± SD	20.5 ± 3.81 (14.9-34.1)	21.6 ± 3.69 (15.2-29.5)	0.148
Смесена диета	41 (93 %)	38 (84 %)	0.315
Примигравиди	30 (68 %)	28 (62 %)	0.658
Мултигравиди	14 (32 %)	17 (38 %)	
Гестационни седмици при започване на терапията	23 ± 6.09 (16-34)	22 ± 6.98 (16-36)	
• Второ тримесечие	31	33	0.852
• Трето тримесечие	13	12	0.301

Таблица 25 показва липса на статистически значима връзка ( $p > 0.05$ ) в двете групи изследвани бременни по отношение възраст, ВМІ, диета, поредност на бременността и гестационна седмица при започване на лечението.

Резултатите по отношение на изследваните параметри (Hb, E<sub>r</sub>, Ret, MCV, MCH, MCHC) преди и след лечението в двете групи са съизмерими (таблицы 26 и 27):

Табл. 26. Лабораторни параметри преди лечението в двете групи

Лабораторни параметри Mean ± SD	„Перорална” група N= 44	„Интравенозна” група N= 45	Статистически значима разлика ( $p < 0.001$ )
Hb (g/l)	97.5 ± 8.3 (69-109)	91.8 ± 9.4 (70-105)	0.002
<b>MCV (fl)</b>	82.26 ± 8.63 (60.4-99.7)	76.02 ± 8.79 (60-92.8)	<b>0.001</b>

MCH (pg)	27.21 ± 3.69 (15.1-33.6)	24.79 ± 3.69 (17.9-33)	0.003
MCHC (g/l)	329.9 ± 16.7 (250-348)	324.0 ± 11.9 (282-343)	0.060
Er x 10 <sup>12</sup> /l	3.61 ± 0.37 (2.76-4.42)	3.76 ± 0.37 (3.02-4.55)	0.062
Ret (%)	2.23 ± 0.69 (1.01-3.98)	2.00 ± 0.76 (0.99-4.60)	0.148
<b>Феритин (µg/l)</b>	14.77 ± 7.55 (2.1-26.20)	8.60 ± 5.17 (2.2-23)	<b>0.001</b>

Табл. 27. Лабораторни параметри след лечението в двете групи

Лабораторни параметри	„Перорална” група N= 44	„Интравенозна” група N= 45	Статистически значима разлика (p< 0.001)
Hb (g/l)	110.6 ± 6.3 (92-122)	112.4 ± 7.0 (89-130)	0.206
MCV (fl)	86.35 ± 6.22 (66.70-98.90)	83.08 ± 5.21 (72.10-91.80)	0.009
MCH (pg)	28.90 ± 2.72 (20.90-34.30)	27.76 ± 2.29 (22.70-33.60)	0.035
MCHC (g/l)	334.1 ± 10.8 (300-355)	333.6 ± 8.0 (313-346)	0.800
Er x 10 <sup>12</sup> /l	3.85 ± 0.31 (3.09-4.67)	4.10 ± 0.41 (3.35-5.10)	0.002
Ret (%)	2.59 ± 0.78 (1.2-4.51)	3.06 ± 1.01 (1.44-6.10)	0.018
<b>Феритин (µg/l)</b>	27.33 ± 14.96 (14.4-111)	139.93 ± 122.13 (20.9-687)	<b>0.001</b>

Статистически значима разлика ( $\alpha < 0.001$ ) се наблюдава по отношение стойностите на феритин (показател за запасите от желязо в депата), които се повишават значително в групата, лекувана с интравенозно желязо.

В проучването сравнихме ефективността на перорално и интравенозно приложени желязо-съдържащи препарати за терапия на ЖДА. С парентерално приложено желязо анемията се коригира за по-кратко време и по-ефективно се възстановяват желязните запаси. Такива се резултатите във всички достъпни ни литературни източници (*Bencaiova и сътр., Bhandal и сътр., Shafi и сътр.*).

По-значимото повишение нивата на феритин се дължи не на директното инжектиране на желязния комплекс, а на бързото освобождаване на желязо и представянето му на ендогенните желязо-свързващи протеини, без натрупване в паренхимните органи.

#### **5.4. Сравнение на ефективността на два желязо-съдържащи препарата за парентерално лечение на умерена желязо-дефицитна анемия**

С цел оценка на ефективността на двата най-често използвани в СБАЛАГ „Майчин дом” желязо-съдържащи препарати за интравенозно приложение изследвахме 60 пациентки с едноплодна бременност. Бременните разделихме в две групи от по 30. Първата група лекувахме с Fe (III) хидроксид сукрозен комплекс, а втората група- с Fe (III) хидроксид декстранов комплекс. Парентерално лечение започнахме при стойности на Hb < 85 g/l. Сравнихме двете групи по възраст, гестационни седмици, стойности на Hb, Hct, MCV, MCH, RDW и S-феритин при започване на лечението (таблица 28):

Табл. 28. Сравнение по демографски и лабораторни параметри на двете групи изследвани пациентки

Параметри	Група 1 Fe (III) сукроза (n= 30)	Група 2 Fe (III) декстран (n= 30)	Статистическа значимост при p< 0.05
Възраст	22.87 ± 3.87	22.67 ± 3.26	0.83

Mean ± SD			
Гестационна възраст при започване на лечението Mean ± SD	33.86 ± 5.63	33.10 ± 6.62	0.63
Hb (g/l)	74.6 ± 15.2	83.4 ± 14.6	0.06
Hct (%)	26.63 ± 4.60	28.14 ± 4.46	0.20
MCV (fl)	69.65 ± 12.00	69.49 ± 9.35	0.95
MCH (pg)	20.78 ± 5.73	21.36 ± 4.56	0.66
RDW (%)	15.62 ± 5.64	16.06 ± 8.11	0.81
S-феритин (µg/l)	6.60 ± 2.97	9.44 ± 7.71	0.07

Не се наблюдава статистически значима разлика между двете групи пациентки по отношение на сравняваните демографски и лабораторни параметри ( $p > 0.05$ ).

Таблица 29 отразява повишението на Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин на 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза при 3 х седмично интравенозно приложение на препарата:

Табл. 29. Сравнение на лабораторните параметри Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин на 1ви и на 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза

Лабораторни параметри	Ден 1		Ден 14		Статистическа значимост при $p < 0.05$
	Средна стойност	SD	Средна стойност	SD	
<b>Hb</b> (g/l)	75.9	13.8	92.5	19.1	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Hct</b> (%)	26.95	4.33	29.81	4.49	<b>&lt; 0.001</b>
MCV (fl)	70.26	11.74	73.81	10.0	0.05
<b>MCH</b> (pg)	21.10	5.56	22.89	5.10	<b>&lt; 0.05</b>
<b>S-феритин</b> (µg/l)	6.59	3.03	20.33	16.58	<b>&lt; 0.001</b>

Наблюдава се статистически значимо повишение на средните стойности на Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин при започване на лечението и на 14ти ден от началото му ( $p < 0.05$ ).

Таблица 30 отразява повишението на Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин на 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза при 3 х седмично интравенозно приложение на препарата:

Табл. 30. Сравнение на лабораторните параметри Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин на 1ви и на 14ти ден от началото на лечението с желязо (III) хидроксид декстран комплекс

Лабораторни параметри	Ден 1		Ден 14		Статистическа значимост при $p < 0.001$
	Средна стойност	SD	Средна стойност	SD	
<b>Hb</b> (g/l)	83.2	13.4	97.7	16.4	<b>&lt; 0.001</b>
Hct (%)	27.73	4.22	31.08	3.80	0.001
<b>MCV</b> (fl)	68.65	9.01	72.18	8.68	<b>&lt; 0.001</b>
<b>MCH</b> (pg)	20.89	4.52	22.52	4.28	<b>&lt; 0.001</b>
<b>S-феритин</b> ( $\mu\text{g/l}$ )	9.32	8.37	20.13	11.39	<b>&lt; 0.001</b>

Наблюдава се статистически значимо повишение на средните стойности на Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин при започване на лечението и на 14ти ден от началото му ( $p < 0.001$ ).

След обработка на получените резултати за желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстранов комплекс на 14ти ден от началото на лечението не се установи статистически значима разлика между двете групи пациентки (таблица 31):

Табл. 31. Сравнение на лабораторните параметри Нб, Нст, MCV, MCH и S-феритин на 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстран комплекс

Параметри	Група 1 Fe 3+ сукроза	Група 2 Fe 3+ декстран	Статистическа значимост при p < 0.05
Нб (g/l)	92.5 ± 19.1	97.7 ± 16.4	0.30
Нст (%)	29.81 ± 4.49	31.08 ± 3.80	0.28
MCV (fl)	73.81 ± 10.00	72.18 ± 8.68	0.54
MCH (pg)	22.89 ± 5.10	22.52 ± 4.28	0.78
S-феритин (µg/l)	20.30 ± 16.58	20.13 ± 11.39	0.96

Таблица 32 сравнява разликата в стойностите на хемоглобин в група 1 и група 2:

Табл. 32. Разлика в стойностите на хемоглобин между двете групи пациентки при започване на лечението, на 7ми и 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстран комплекс

Разлика в стойностите на Нб (g/l)	Група 1 Fe 3+ сукроза	Група 2 Fe 3+ декстран	Статистическа значимост при p < 0.05
Нб на 7ми ден - Нб при започване на лечението	7.4	8.9	> 0.05
Нб на 14ти ден - Нб на 7ми ден от лечението	9.2	5.6	< 0.05
Нб на 14ти ден - Нб при започване на лечението	16.6	14.5	> 0.05

Статистически значима разлика има между стойностите на хемоглобин на 14ти ден от лечението и в двете групи пациентки ( $p < 0.05$ ). Интравенозно прилаганите желязни препарати са с дозозависим ефект по отношение стойностите на хемоглобин.

Няма статистически значима разлика в двете групи между стойностите на хемоглобин на 7ми и на 14ти ден от лечението в сравнение с тези при започването му ( $p > 0.05$ ).

Подобни резултати съобщават и други автори (*Crichton и сътр.*).

С цел оценка на безопасността и поносимостта спрямо двата интравенозни препарата сравнихме нежеланите странични ефекти, получени при приложението им (таблица 33):

Табл. 33. Нежелани странични ефекти при интравенозно приложение на желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстран комплекс

Нежелани странични ефекти	Група 1 Fe 3+ сукроза N (%)	Група 2 Fe 3+ декстран N (%)	Общ брой (%)
Болка на мястото на инжектиране	1 (3.0)	11 (33.3)	12 (36.3)
Оток на мястото на инжектиране	1 (3.0)	5 (15.2)	6 (18.2)
Гадене, повръщане	0	2 (6.1)	2 (6.1)
Световъртеж	0	4 (12.1)	4 (12.1)
Алергични прояви	0	2 (6.1)	2 (6.1)

При общо 26 (78.8 %) от лекуваните пациентки се наблюдават нежелани странични реакции. Те са леко изразени и са дозозависими. Парентералното желязо е безопасно за лечение на ЖДА по време на бременност (*Auerbach и сътр.*). По-чести са нежеланите реакции при пациентките от група 2, лекувани с Fe 3+ декстран комплекс. Най-честа е болката на мястото на инжектиране, съобщавана от 33.3 % от пациентките, на които е прилаган Fe 3+ декстран и оток на мястото на инжектиране, наблюдаван при 15.2 % от бременните в същата група.

#### **IV.6. Оценка на ролята на пептидният хормон хепсидин в диференциалната диагноза между анемия при хронично заболяване (възпаление) и анемия при хронично заболяване (възпаление) с подлежащ железен дефицит**

В клиника „Обща патологична бременност” на СБАЛАГ „Майчин дом” е проведено проспективно проучване, за период от една година, финансирано по проект 75 на конкурса „Грант” на Медицински университет, София. При 177 едноплодни бременности са определени серумните концентрации на хемоглобин, желязо, феритин, общ желязо-свързващ капацитет, С-реактивен протеин и хепсидин.

Хроничните заболявания, предмет на интерес, са хроничен пиелонефрит, диабет, хепатит „В” и някои автоимунни заболявания- тиреоидит на Хашимото и системен лупус еритематодес.

Пробите за изследване на хепсидин са събирани в един и същ часови интервал през деня, поради литературни данни за денонощни колебания в стойностите на последния (*Andrews, Bergamaschi и сътр.*).

Изследваните пациентки са разделени на две групи: първа група от 81 пациентки без анемия, разделена на три подгрупи от по 27 пациентки в първо, второ и трето тримесечие на бременността и втора група от 96 пациентки, разделена на две подгрупи от по 48 пациентки, според наличните белези на железен дефицит и активно възпаление.

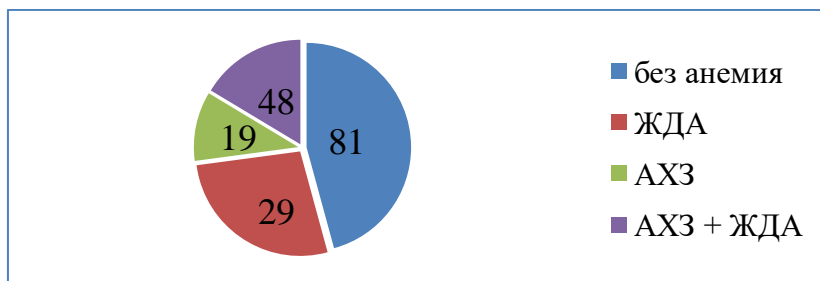
Анемията е определена като желязо-дефицитна (ЖДА), ако липсва активно възпаление ( $CRP < 10 \text{ mg/l}$ ) и/ или процентното насищане на трансферин е  $< 20 \% [(TSAT = \text{Fe}/\text{TIBC}) \times 100]$ , а серумният феритин  $< 30-70 \text{ }\mu\text{g/l}$ .

Анемия при хронично заболяване (АХВ) е тази, при която  $CRP > 10 \text{ mg/l}$  и/ или процентното насищане на трансферин е  $< 20 \%$ , а серумният феритин  $> 100 \text{ }\mu\text{g/l}$  (невинаги серумният феритин е увеличен!).

Анемия при хронично заболяване с подлежащ железен дефицит се подозира при  $CRP > 10 \text{ mg/l}$  и/ или процентното насищане на трансферин е  $< 20 \%$  и серумен феритин е  $70-80 \text{ }\mu\text{g/l}$ .

Пациентките с хронично заболяване без анемия са определени като контроли.

За определянето на хепсидин в серум е използван ELISA-метод на “сандвичев” принцип (приложен в ЦКЛ на УМБАЛ “Александровска”). Оцветяването на реакционната смес се отчита фотометрично на  $450 \text{ nm}$  Anthos Zenyth 3100 Multimode Detector.



Фиг. 13. Брой изследвани пациентки с и без анемия

От изследваните 96 пациентки с анемия, 29 са с желязо-дефицитна анемия, а 19-с анемия при хронично заболяване. Най-голям брой от изследваните пациентки (48) са с комбинирано състояние на анемия при хронично заболяване и подлежаща желязо-дефицитна анемия.

На таблица 34 са представени средни стойности на обща трансферина сатурация, феритин, хемоглобин, С-реактивен протеин и хепсидин при пациентки без и с анемия:

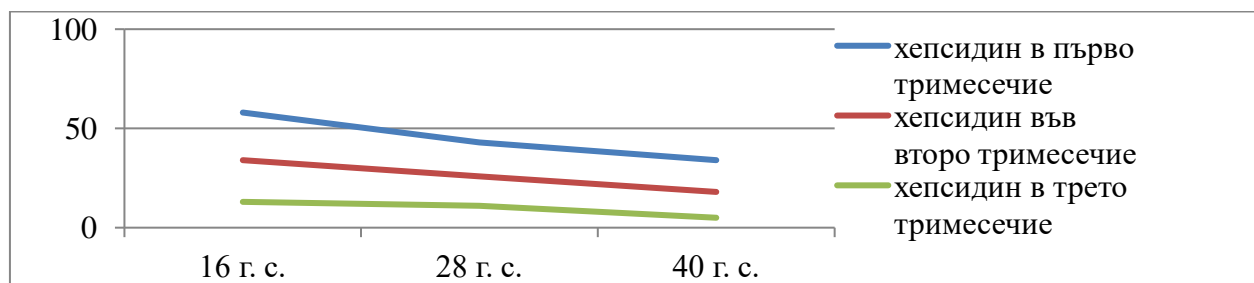
Табл. 34. Средни стойности на обща трансферина сатурация, феритин, хемоглобин, С-реактивен протеин и хепсидин при пациентки без и с анемия

	БЕЗ АНЕМИЯ		С ЖДА		С АХЗ		С АХЗ + ЖДА	
	Средна ст-ст	SD	Средна ст-ст	SD	Средна ст-ст	SD	Средна ст-ст	SD
TSAT (%)	26.2	3.3	12.8	3.4	12.8	3.6	13.5	4.5
Феритин (µg/l)	59.1	23.6	17.6	7.1	118.2	13.1	43.2	12.8
Нв (g/l)	122.9	1.6	107.5	7.2	105.7	7.9	102.8	7.4
CRP (mg/l)	2.28	0.4	6.42	2.1	32.0	17.3	29.1	11.4
Хепсидин (µg/l)	20.5	6.2	1.3	0.6	111.3	24.4	2.4	0.6

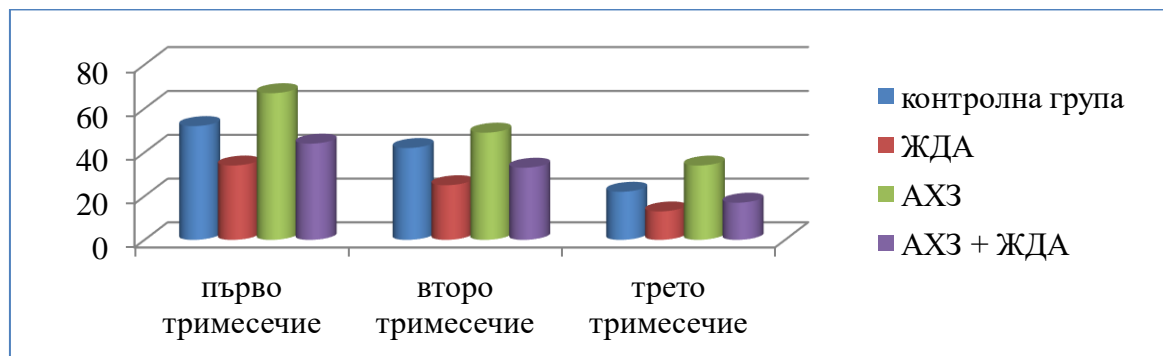
Средните стойности на хепсидин при пациентките без анемия са 20.5  $\mu\text{g/l}$ . Те са значително по-ниски (1.3  $\mu\text{g/l}$ ) при пациентките с желязо-дефицитна анемия и значително по-високи (111.3  $\mu\text{g/l}$ ) при пациентките с анемия при хронично заболяване. При комбинираните анемия при хронично заболяване и желязо-дефицитна анемия средните стойности на хепсидин са сравними с тези при желязо-дефицитна анемия (2.4  $\mu\text{g/l}$ ), но значително по-ниски от тези при анемия при хронично заболяване.

При наличие на анемичен процес и възпаление (ниски стойности на хемоглобин и високи стойности на С-реактивен протеин), хепсидинът е лабораторният маркер, способстващ за разграничаване на анемия при хронично заболяване и комбинираните с железен дефицит състояния.

Серумната концентрация на хепсидин постепенно намалява с напредване на бременността (фигури 14 и 15):



Фиг. 14. Средни стойности на хепсидин в първо, второ и трето тримесечие на бременността при пациентките без анемия



Фиг. 15. Средни стойности на хепсидин в първо, второ и трето тримесечие на бременността при пациентките с ЖДА, АХЗ и АХЗ + ЖДА, сравнени с контролната група

Сигнификантно по-високи серумни нива на хепсидин се откриват при пациентките с анемия при хронично заболяване в сравнение с контролната група. Сигнификантно по-ниски серумни нива на хепсидин се откриват при пациентки с анемия при хронично заболяване и подлежаща желязо-дефицитна анемия в сравнение с контролната група.

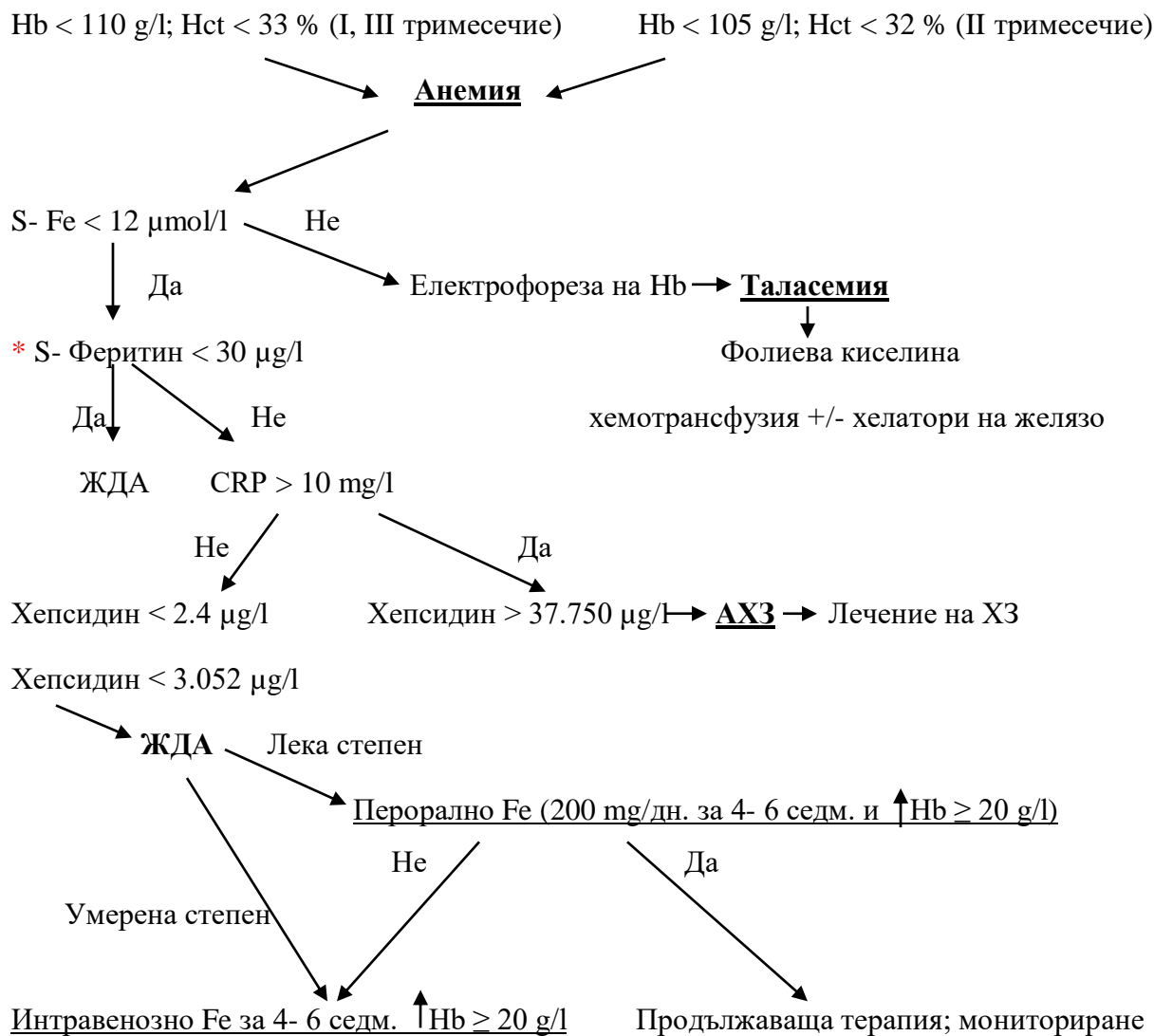
Стойностите на хепсидин намаляват с напредване на бременността до почти неуловими нива през трето тримесечие. Нивата на хепсидин корелират с желязните параметри, но не и с инфламаторните маркери. Майчиният хепсидин определя транспорта на желязо към плода- при бременните с ниски стойности на пептида трансферът на желязо към плода е по-голям и обратното (*Zhao и сътр.*).

Пациентките с хронично заболяване или възпалителен процес и намалени нива на хепсидин се очаква да имат желязен дефицит, а тези с високи нива- анемия при хронично заболяване.

Серумните стойности на хепсидин могат да се използват за оценка на необходимостта от приложение на желязо-съдържащи препарати за лечение на анемията. При АХЗ не се налага желязо-заместително лечение, за разлика от ЖДА и комбинираните АХЗ и ЖД. Бъдещето на хепсидин е свързано с възможността негови антагонисти и агонисти да бъдат използвани за лечение на АХЗ и ЖДА (*Weiss, Theurl и сътр.*).

Определянето на стойностите на хепсидин в серум е новост за България. Въвеждането на надежден метод в медицинската практика за изучаване на хепсидин в биологични течности е стъпка напред за лечение на състояния, свързани с нарушена хомеостаза на желязо (*Манолов В и сътр.*).

**V. Алгоритъм за диагноза, профилактика и лечение на анемичните състояния по време на бременност**



- Fe сукроза (200 mg дневна доза; 7- 9 дози; при тежка степен > 10 дози)

\* Определяне стойностите на серумен феритин за оценка на запасите от желязо се налага при:

- **анемични бременни**

- с установена хемоглобинопатия или съмнение за такава
- липса на отговор след двуседмично перорално лечение с желязо
- мултифакториално обусловена анемия (рискови фактори за дефицит на различни микроелементи и витамини, наличен възпалителен процес)
- преди всяко парентерално лечение с желязо-съдържащ препарат

- **неанемични бременни с висок риск от железен дефицит**

- анемия или железен дефицит, съществуващи извън бременността или съпътстващи предходна бременност
- мултипаритет
- интервал между бременностите < 2 години
- вегетарианки
- 13-19 годишни бременни
- анамнеза за генитално кървене
- анамнеза за стомашно-чревни заболявания

- **неанемични бременни**

- с висок риск от кървене- абнормна плацентация, антикоагулантна терапия
- жени, отказващи хемотрансфузии
- при трудност в осигуряване на кръвни продукти - установени комплексни антиеритроцитни антитела, редки еритроцитни фенотипни варианти

## VI. Изводи

1. Най-висока честота през бременността има желязо-дефицитната, нормоцитна анемия.
2. Преобладават леките степени на тежест на анемия ( $Hb > 90$  g/l).
3. Рискови фактори за възникване на желязен дефицит и анемия са мултипаритет, интервал между бременностите  $< 2$  г. и нисък социален статус.
4. Леката анемия не оказват негативно влияние върху протичането и изхода на бременността и теглото на плода при раждането.
5. Пероралният интермитентен прием на желязни препарати е също толкова ефективен за профилактика на желязен дефицит и анемия, колкото и ежедневния, но със значително по-ниска честота на странични ефекти от страна на гастро-интестиналния тракт.
6. Наличието на желязо-дефицитна анемия е свързано с по-високи нива на оксидативен стрес в организма. Приложението на перорални желязни препарати води до увеличение нивата на оксидативен стрес в сравнение с бременни, неприемащи желязо.
7. Феро- и фери-формите на желязо имат съизмерим ефект по отношение повишаване стойностите на хемоглобин, но се различават по честота на страничните ефекти (по-чести при феро-формите).
8. Желязните препарати за парентерално приложение водят до по-бързо и значително повишаване стойностите на серумен феритин и съответно възстановяване на запасите от желязо в депата в сравнение с прилаганите перорално.
9. Пептидният хормон хепсидин е надежден маркер за отдиференциране на анемия при хронично заболяване и анемия при хронично заболяване с подлежаща желязо-дефицитна анемия.

## **VII. Приноси**

### **1. С научно- теоритичен характер**

1.1. Направен е литературен обзор върху честотата, патогенезата и рисковите фактори за поява на анемии по време на бременността.

1.2. Направен е литературен обзор върху влиянието на анемията върху протичането на бременността, раждането и развитието на плода.

1.3. Направен е сравнителен анализ на съвременните методи за диагностика и лечение на анемичните състояния.

1.4. Направен е задълбочен литературен обзор върху ролята на пептидният хормон хепсидин в метаболизма на желязо.

### **2. С научно- приложен характер**

2.1. Определена е честотата на желязо-дефицитна анемия,  $\beta$ -таласемия и анемия при хронични заболявания по време на бременност.

2.2. Оценено е влиянието на най-често срещаните анемични състояния върху протичането и изхода на бременността и развитието на плода.

2.3. Сравнени са най-често използваните перорални и парентерални желязни препарати по отношение на ефективност и странични ефекти.

2.4. Въведено е изследване на хормона хепсидин в серум на бременни пациентки - нов за България лабораторен маркер за диференциална диагноза между анемия при хронично заболяване и анемия при хронично заболяване с подлежащ желязен дефицит.

2.5. Изработен е алгоритъм за диагноза, профилактика и лечение на анемичните състояния по време на бременност.

### **3. С потвърдителен характер**

3.1. Потвърдени са предимствата на интермитентния пред ежедневния прием на перорални желязни препарати за профилактика на желязен дефицит и анемия.

3.2. Потвърждава се необходимостта от ранна профилактика на желязо-дефицитна анемия и адекватно лечение на таласемичните синдроми и анемията при хронично заболяване през бременността.

3.3. Потвърждава се ролята на пептидният хормон хепсидин за диференциална диагноза между желязо-дефицитна анемия и анемия при хронично заболяване с подлежащ желязен дефицит.

### Списък на публикациите, свързани с дисертационния труд

1. **Йорданова Д.,** А. Николов, В. Карамешева. Желязо-дефицитна анемия по време на бременност – честота и рискови фактори. Акуш Гинекол. 2013; 52 (suppl. 2; част II); 21- 23.
2. **Йорданова Д.,** А. Николов, В. Карамешева, А. Мъсева. Протичане и изход от бременността при пациентки с  $\beta$  - таласемия минор. Акуш Гинекол. 2014; 53 (suppl. 1; част I); 8- 12.
3. Карагъзова Ж., А. Мъсева, Ст. Иванов, Б. Маринов, Р. Кулинска, Д. Бояджиев, Д. **Йорданова.** Хемолитична анемия предизвикана от бременността. Акуш Гинекол. 2014; 53(7); 32- 35.
4. **Йорданова Д.,** А. Николов, Б. Маринов. Хепсидин- нов диагностичен маркер при анемичните състояния по време на бременност. Акуш Гинекол. 2015 (suppl. 2; vol. 54; част I); 22- 25.
5. **Йорданова Д.,** В. Карамешева. Желязо- дефицитна анемия по време на бременност- профилактика и лечение. Акуш Гинекол. 2015 (suppl. 2; vol. 54; част I); 19- 21.
6. **Йорданова Д.,** А. Николов. Анемия и бременност- честота и рискови фактори. Акуш Гинекол. 2016; (suppl. 2; vol. 55); 19- 22.
7. **Yordanova D.,** A. Nikolov. The peptide hormone hepcidin as a tool for diagnosis of anemia of chronic disease in pregnancy. Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences. (под печат)

#### Участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд

1. **Д. Йорданова**, А. Николов, В. Карамешева. Желязо- дефицитна анемия по време на бременност и раждане- честота и рискови фактори. XXXII Национална акушерска конференция, 27- 29.06.2013, Ахелой
2. **Д. Йорданова**, А. Николов, В. Карамешева, А. Мъсева. Протичане на бременността при пациентки с  $\beta$ - таласемия минор. XIII Национален конгрес по акушерство и гинекология, 13- 16.03.2014, Пловдив
3. **Д. Йорданова**, А. Николов. Хепсидин- нов диагностичен маркер при анемичните състояния по време на бременност. XXXIV Национална акушерска конференция, 18- 20.06.2015, Елените
4. **Д. Йорданова**. Желязо- дефицитна анемия по време на бременност-профилактика и лечение. XXXIV Национална акушерска конференция, 18- 20.06.2015, Елените
5. **Д. Йорданова**, А. Николов. Анемия и бременност- честота и рискови фактори. XXXV Национална акушерска конференция, 16- 19.06.2016, Елените

#### Участия в научни проекти, свързани с дисертационния труд

Договор № 54/ 2014 г., проект № 75 с вх. № 424/ 16.01.2014 г. на тема: „Оценка ролята на пептидният хормон хепсидин при желязо- дефицитна анемия и анемия при хронично възпаление по време на бременност” от конкурса „ГРАНТ” на МУ- София за финансиране на изследователски проекти.

Водещ изследовател /Ръководител на проекта/: Проф. д-р Асен Иванов Николов, дм.  
**Участник в изследователския екип: д-р Диана Младенова Йорданова**