

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ**

Д-р Диана Младенова Йорданова

**ДИ С Е Р Т А Ц И Я**

за присъждане на образователна и научна степен „доктор“  
по научна специалност „Акушерство и гинекология“, шифър 03.01.45

на тема

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

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ  
ПРОФ. Д-Р АСЕН ИВАНОВ НИКОЛОВ, ДМ

София, 2017 г.

## *Използвани съкращения*

**A-** анемия

**АХВ-** анемия при хронично възпаление

**АХЗ-** анемия при хронично заболяване

**ГИТ-** гастроинтестинален тракт

**ЕДТА-** етилен диамин тетраацетат

**ЖД-** желязен дефицит

**ЖДА-** желязо-дефицитна анемия

**ЖДЖРА-** желязо-дефицитна желязо-рефрактерна анемия

**ММС-** моноцитно-макрофагеална система

**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

**DFO-** Desferrioxamin

**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 тромбоцитите

**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- transferin saturation-** сатурация на трансферин

## СЪДЪРЖАНИЕ

|         |  |    |
|---------|--|----|
| I.      | Въведение.....   | 7  |
| II.     | Литературен обзор.....   | 9  |
| II.1.   | Анемия по време на бременност- определение.....  | 9  |
| II.2.   | Анемични състояния по време на бременност- честота и значимост.....  | 9  |
| II.3.   | Класификация на анемичните състояния през бременността.....  | 10 |
| II.4.   | Физиологична анемия по време на бременност.....  | 11 |
| II.5.   | Рискови фактори за възникване на анемия по време на бременност.....  | 13 |
| II.6.   | Анемични състояния през бременността- клинична картина.....  | 13 |
| 6.1.    | Общи, неспецифични симптоми.....   | 13 |
| 6.2.    | Кожно- лигавични симптоми.....   | 14 |
| II.7.   | Влияние на анемичните състояния върху протичане на бременността, раждането и послеродовия период.....            | 14 |
| II.8.   | Влияние на анемичните състояния върху развитието на плода и новороденото...15                                    |    |
| II.9.   | Диагноза на анемичните състояния по време на бременност.....   | 15 |
| II.10.  | Диференциална диагноза на анемичните състояния по време на бременност.....                                       | 16 |
| II.11.  | Желязо- дефицитна анемия.....  | 17 |
| 11.1.   | Разпределение на желязото в организма.....   | 17 |
| 11.2.   | Абсорбция на желязо в организма.....   | 20 |
| 11.3.   | Метаболизъм на желязото в организма.....   | 21 |
| 11.4.   | Транспорт на желязо през плацентата.....   | 22 |
| 11.5.   | Оценка на желязния статус през бременността.....   | 24 |
| II.13.  | Профилактика и лечение на желязо- дефицитната анемия по време на бременност.....                                 | 27 |
| 13.1.   | Профилактика и лечение с перорални желязни препарати.....  | 27 |
| 13.2.   | Парентерално лечение на желязо- дефицитната анемия през бременността.....  | 33 |
| 13.2.1. | Парентерално лечение на желязо- дефицитната анемия с интравенозно приложение на желязо- съдържащи препарати..... | 33 |
| 13.2.2. | Кортикостероидно лечение на желязо- дефицитна анемия.....  | 37 |
| 13.2.3. | Лечение на желязо- дефицитна анемия с еритропоедин.....  | 38 |
| 13.2.4. | Хемотрансфузии по време на бременността и раждането.....   | 38 |

|         |  |    |
|---------|--|----|
| II.14.  | Таласемии.....   | 39 |
| 14.1.   | Определение.....   | 39 |
| 14.2.   | Класификация на таласемичните синдроми.....  | 39 |
| 14.2.1. | $\alpha$ – Таласемии.....  | 39 |
| 14.2.2. | $\beta$ – Таласемии.....   | 41 |
| 14.3.   | Клинична картина при наличие на таласемия.....   | 42 |
| 14.4.   | Диагноза и пренатална диагностика при таласемия.....   | 42 |
| 14.5.   | Метаболизъм на желязо при таласемии и сърповидно-клетъчна болест.....  | 43 |
| 14.6.   | Лечение на таласемииите през бременността.....   | 44 |
| II.15.  | Анемии при хронично възпаление.....  | 45 |
| 15.1.   | Етиопатогенеза.....  | 45 |
| 15.2.   | Клинична картина и лабораторни промени при анемия при хронично заболяване.....                                 | 47 |
| 15.3.   | Диагноза.....  | 47 |
| 15.4.   | Диференциална диагноза между анемия при хронично заболяване, желязо-дефицитна анемия и съчетани състояния..... | 49 |
| 15.5.   | Лечение на анемия при хронично заболяване.....   | 50 |
| II.16.  | Мегалобластни анемии.....  | 52 |
| 16.1.   | Ефекти на дефицита на фолати върху бременността и плода.....   | 52 |
| 16.2.   | Критерии за поставяне на диагноза мегалобластна анемия.....  | 53 |
| 16.3.   | Лабораторна диагноза.....  | 52 |
| 16.4.   | Лечение на мегалобластните анемии през бременността.....   | 53 |
| II.17.  | Раждане при анемични пациентки.....  | 53 |
| III.    | Цел и задачи.....  | 55 |
| 1.      | Цел.....   | 55 |
| 2.      | Задачи.....  | 55 |
| IV.     | Клиничен материал, методи на изследване и статистическа обработка на резултатите.....                          | 56 |
| 1.      | Клиничен материал.....   | 56 |
| 2.      | Методи на изследване.....  | 56 |
| 3.      | Статистическа обработка на резултатите.....  | 58 |
| V.      | Резултати и обсъждане.....   | 61 |

|  |     |
|--|-----|
| V.1. Честота на анемичните състояния по време на бременност по възраст на пациентките, гестационен срок, степен на тежест и морфологичен тип на анемията....   | 61  |
| V.2. Рискови фактори за възникване на желязо- дефицитна анемия.....  | 65  |
| V.3. Влияние на анемията върху протичането, изхода на бременността и телесното тегло при раждане.....  | 66  |
| V.3.1. Влияние на леката степен на желязо- дефицитна анемия върху протичането и изхода на бременността.....  | 66  |
| V.3.2. Влияние на леката степен на желязо- дефицитна анемия върху телесното тегло на плода и срока на раждане.....   | 70  |
| V.4. Протичане и изход от бременността при пациентки с $\beta$ – таласемия минор.....  | 74  |
| V.5. Оценка на ефективността на различни перорални и парентерални желязо- съдържащи препарати за лечение на желязо- дефицитна анемия през бременността.....  | 78  |
| 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.....   | 78  |
| 5.2. Оценка на ефективността на ежедневен и интермитентен прием на перорално желязо при профилактика на желязо- дефицитна анемия.....  | 85  |
| 5.3. Оценка на ефективността на перорално и парентерално приложени желязо- съдържащи препарати за лечение на лека и умерена по степен желязо- дефицитна анемия.....  | 88  |
| 5.4. Сравнение на ефективността на два желязо- съдържащи препарата за парентерално лечение на умерено тежка желязо- дефицитна анемия.....  | 92  |
| V.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..... | 96  |
| VI. Алгоритъм за диагноза, профилактика и лечение на анемичните състояния по време на бременност.....  | 101 |
| VII. Изводи.....   | 103 |
| VIII. Заключение.....  | 104 |
| IX. Приноси.....   | 105 |
| X. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд.....   | 107 |
| <i>Приложения</i> .....  | 109 |
| <i>Библиография</i> .....  | 115 |

## I. Въведение

Анемиите са едно от най-честите съпътстващи бременността и послеродовия период патологични състояния [116]. 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 стойностите на хемоглобина и хематокрита [167]. Тежката степен на анемия, особено при поява още в първото тримесечие на бременността, е свързана с повишен риск от аборт, предтерминно раждане, интраутеринна ретардация на плода и други усложнения по време на бременността и раждането [13]. Тя е водещ фактор за майчина заболяемост и смъртност, особено в икономически по-бедните страни [116, 126]. Това налага ранна профилактика на анемичните състояния, а при вече налични такива - точно и навременно определяне на вида анемия и адекватно лечение [33].

Желязо-дефицитната анемия (ЖДА) по време на бременност е с най-голяма честота сред анемиите, дори в страните с високо социално-икономическо развитие [163, 202]. В повечето случаи съществува преди забременяването и се агравира от бременността. Дори при оптимално хранене, бременността е свързана с отрицателен желязен баланс [19]. Това поставя необходимостта от профилактика на желязния дефицит (ЖД) през бременността и от адекватно лечение на вече налична желязо-дефицитна анемия [270].

През последните години се наблюдава тенденция на зачестяване на таласемичните синдроми и анемиите при хронични заболявания, докато честотата на мегалобластните анемии през бременността не е толкова висока [202]. Това налага промяна в линиите на лечение.

Лечението на анемиите по време на бременност е предизвикателство за акушер-гинеколога и обикновено изисква мултидисциплинарен подход. Лошите терапевтични резултати се дължат на голямата честота на комбинираните състояния на желязен дефицит с таласемии и/или анемии при хронични заболявания (АХЗ), което затруднява и диагнозата им [202]; опасения за вреда и липса на ефективност на желязните препарати; несътрудничество от страна на пациентките [224]; голям афинитет към хемотрансфузиите, като единствена възможност за терапия [2,14]; недостатъчна

пълнота на съществуващите алгоритми за поведение; липса на осведоменост [287].

Широко използваните тестове за определяне параметрите на желязния статус включват серумен феритин, трансферин, трансферинова сатурация, разтворими рецептори за трансферин. Всеки един от тези тестове има ограничения: например, стойностите на феритин, който е показател за нивото на запаси от желязо, могат да бъдат увеличени при наличен възпалителен процес, но понякога остават в нормални граници [35]; разтворимите трансферинови рецептори отразяват съдържанието на желязо в тъканите, като концентрацията им се влияе от активността на еритропоезата [107].

Необходимостта от наличие на надежден и точен маркер за определяне състоянието на желязния статус налага задълбочено изследване на метаболизма на желязо, което води до откриване на ново съединение преди повече от десетилетие, наречено хепсидин [88]. Хепсидинът е 25-аминокиселинен пептид, който се синтезира и секретира основно от черния дроб. Той е ключов регулатор на метаболизма на желязо. Намалява абсорбцията на желязо в дуоденума и освобождаването на желязо от макрофагите [21].

Нивата на хепсидин са редуцирани при желязен дефицит и таласемия и увеличени при хроничен възпалителен процес [37, 77]. Определянето стойностите на хепсидин в серум, плазма или урина е възможно чрез мас-спектрометрия и метода ELISA [31, 47]. Изследването на хепсидин е в помощ за диагнозата на различни разстройства в хомеостазата на желязо, като хемохроматоза, желязо-дефицитна анемия, анемия при хронично заболяване и комбинирани с желязен дефицит състояния.

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.

Голям принос за определяне серумните стойности на хепсидин в норма и при някои патологични състояния при мъже и жени в различни възрастови периоди, имат д-р Виктор Манолов и сътр., работещи в Централна клинична лаборатория (ЦКЛ) към УМБАЛ „Александровска”, гр. София [8].

## **II. Литературен обзор**

### **II.1. Анемия по време на бременност - определение**

Анемията е състояние, при което намалява броят на еритроцитите (Er) и/или концентрацията на хемоглобина (Hb) в единица обем кръв [164].

СЗО (2011 год.) определя анемията при бременност като състояние, при което стойностите на хемоглобина са < 110 g/l през първо и трето тримесечие и < 105 g/l през второ тримесечие на бременността, а хематокритът (Hct) е съответно < 33 % през първо и трето тримесечие и < 32 % през второ тримесечие на бременността [167, 248, 293].

Според стойностите на хемоглобина се различават следните степени на анемия [251, 293]:

- 1) Лека степен: Hb 109 – 100 g/l
- 2) Умерена степен: Hb 99 – 70 g/l
- 3) Тежка степен: Hb 69 – 40 g/l
- 4) Много тежка степен: Hb < 40 g/l

### **II.2. Анемични състояния по време на бременност - честота и значимост**

Повече от 2 билиона хора по света са анемични или 1/3 от световната популация [163]. Най-засегнати са бременните и децата под две години. По данни на СЗО от 2011 година анемичните състояния се установяват при 55.8 % от жените в репродуктивна възраст в Африка [72, 156], при 41.6 % в Азия [118, 149], 18.7 % в Европа [181], 31.1 % в Латинска Америка [265], 6.1 % в Северна Америка [106], 30.4 % в Океания. Това са средно 41.8 % от бременните в световен мащаб. Според тези данни честотата за България е 29.7 %, като преобладаваща е умерената степен на анемия [96].

В развиващите се страни анемичните състояния засягат около 55 % от бременните [17, 26]. В развитите страни, приблизително 20 % от бременните страдат от анемия - процент, който все още показва социална значимост [30].

В развиващите се страни са по-чести тежките степени на анемия - със стойности на хемоглобина < 70 g/l са между 2 и 7 % от бременните, а < 80 g/l са между 15 и 20 % [28, 248].

Железният дефицит е причина за анемия в около 50 % от случаите в световен мащаб. Установено е, че почти 80% от жените на термин, които не приемат железни препарати имат Hb < 110 g/l [250]. Тази честота означава трудности в посрещането на нуждите от желязо по време на бременност, дори при диета с относително високо съдържание на желязо [166].

### **II.3. Класификации на анемичните състояния през бременността**

Намалението на стойностите на хемоглобина може да бъде относително или абсолютно. Относителната анемия не е свързана с истинска редукция на еритроцитна маса. Пример за това е физиологичната анемия по време на бременност. Тя е в резултат на увеличаването на плазменния обем, най-изразено към второ тримесечие, при непроменен еритроцитен брой. Абсолютната анемия включва истинско намаление на броя на еритроцитите, поради увеличена деструкция, намалена продукция или по-голяма кръвозагуба [164].

Съществуват различни класификации на анемичните състояния. Едни от тях разделят анемиите на микроцитни, макроцитни или нормоцитни, в зависимост от големината на еритроцитите (изразена чрез средния им обем или Mean Corpuscular Volume - MCV), а други - на хипохромни, хиперхромни или нормохромни, в зависимост от оцветяването им. Най-често използвани в клиничната практика класификации са тези, разделящи анемиите по етиологичен и/или патофизиологичен принцип [169]:

#### **3.1. Релативна анемия**

3.1.1. При бременност

3.1.2. При макроглобулинемия

#### **3.2. Абсолютна анемия**

3.2.1. Намалена продукция на еритроцити (хипопротроферативни анемии)

3.2.1.1. Нарушено съзряване на еритроцитите

а.) Нарушена хемоглобинова синтеза

- нарушен синтез на хема (железен дефицит и анемия)

- нарушен синтез на глобина (таласемии)

б.) Нарушена ДНК синтеза (мегалобластни анемии)

- дефицит на фолиева киселина
- дефицит на вит. В 12

3.2.1.2. Увреда на костния мозък (хипо- /апластична анемия)

3.2.1.3. Анемии при хронично заболяване/възпаление

3.2.2. Увеличена загуба на еритроцити (следкръвоизливни анемии) при: аборти; патология на плацентата; маточна суб-(атония); патология на гастроинтестиналния тракт (хроничен улцерозен хеморагичен колит, хемороиди); паразитози (малария)

3.2.3. Увеличено еритроцитно разрушаване

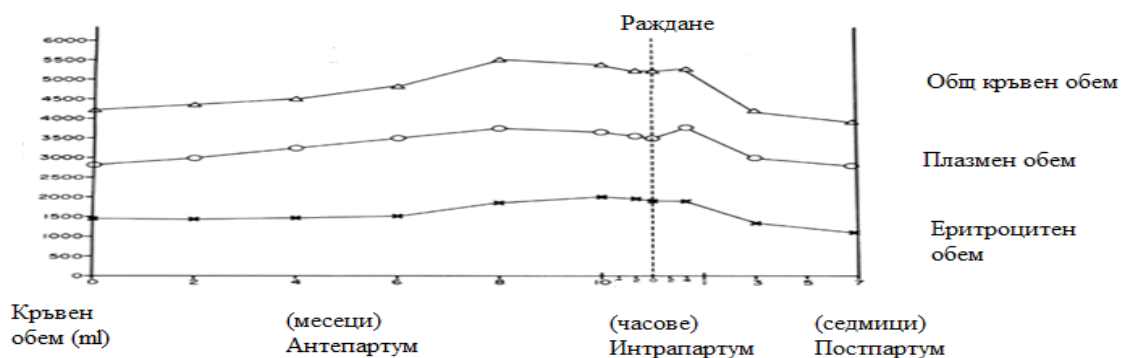
3.2.3.1. Външни причини (придобити) - хиперспленизъм, микроангиопатии, Coombs-позитивна анемия

3.2.3.2. Вътрешни причини (наследствени) - мембранни дефекти (сфероцитоза), ензимни дефекти (глюкозо-6-фосфатен дефицит)

**3.3. Идиопатични анемии** (пароксизмална нощна хемоглобинурия)

#### II.4. Физиологична анемия по време на бременност

Плазменият обем започва да нараства бавно към 6 г.с. В 16 г.с. той е над 10 % от този в небременно състояние, а до 26 г.с. нараства бързо до над 50 %, след което остава константа до термин [233] (фиг. 1):



Фиг. 1. Промени в плазмения, еритроцитния и общия кръвен обем (в милилитри) преди, по време и след раждането

Нарастването на плазмения обем е в резултат на задръжката на вода и соли под действието на увеличените хормонални нива на естроген, алдостерон, кортизол, пролактин и човешки плацентарен лактоген. В ранния постпартален период плазменият обем намалява, като между 2ри и 5ти ден след раждането се увеличава отново. Увеличението е свързано най-вероятно с нарастване стойностите на алдостерон, максимални 72 часа след раждането. Три седмици след раждането плазменият обем е все още 10-15 % над стойностите му в небременно състояние. Към шеста седмица от пуерпериума стойностите му се нормализират [233].

Еритроцитната маса започва да нараства към 20 г.с. От 28 г.с. до термин нарастването е бавно, като превишава това на плазмения обем (за разлика от ранните срокове на бременността). Еритроцитната маса по време на бременност е приблизително с 30 % по-голяма от тази в небременно състояние. През първите 1-2 седмици на постпарталния период тя остава около 10 % над нивата при небременни. Нормалните стойности се достигат към 6та седмица на пуерпериума. Намалението на еритроцитната маса се свързва с кръвозагубата по време на раждането и намалено образуване на еритроцити. Няма данни за повишена деструкция на еритроцити по време на пуерпериума [233].

Увеличението на еритроцитната маса се дължи на промени в нивата на еритропоетин. Те започват да нарастват бавно към 15 г.с., като максимална активност еритропоетинът достига между 20-29 г.с., съответстваща на максимално увеличение на маточния кръвоток и базалната кислородна консумация.

Опити при мишки показват, че еритроцитната маса се увеличава при лактация, което сочи, че пролактина играе ролята на еритропоетина по време на пуерпериума. Еритропоетиновите нива се увеличават при хипоксия, полицитемия, някои анемии (дължащите се на дефицит на желязо, фолиева киселина, вит. В 12), хипернефрома, еритропоетин-продуциращи тумори. Намаляват при хипероксигенация, чести хемотрансфузии, уремия, малнутриция [233]. Еритропоетиновата продукция и обемът на еритроцитната маса са пряко свързани с базалната кислородна консумация, която нараства по време на бременност.

По време на нормална бременност плазменият обем нараства рано и води до транзиторна и относителна анемия през първо и второ тримесечие.

Еритроцитната маса достига максимални нива през трето тримесечие. Общият кръвен обем е представен от и следва увеличението на плазмения и еритроцитния обем.

При интерпретация на рутинните лабораторни изследвания трябва да се имат предвид тези физиологични промени по време на бременност, за да не се допускат ненужни заместителна терапия и хемотрансфузии [169].

## **II.5. Рискови фактори за възникване на анемия по време на бременност**

Рискови фактори [180, 211] за възникване на анемия са възраст < 20 и > 40 години; нисък социално-икономически статус (свързан с местоживееене, образование, професия); начин на хранене - вегетарианство; характеристика на менструалните цикли преди забременяването (честота, продължителност и количество на кръвене); теглото, височината, обиколката на мишницата на бременната (обезитет) [112]; паритет; интервал между бременностите; гестационен срок; анамнеза за кръвене от генитален и друг произход; наличие на придружаващи заболявания; сътрудничество на пациентката и кълмплайнс при прием на желязо-съдържащи препарати [17].

В повечето проучвания е установена следната статистическа зависимост: по-висок риск от развитие на анемия се наблюдава в трето тримесечие на бременността; при мултипари и многораждали (> 5 раждания); при интервал между бременностите под две години [26].

## **II.6. Анемични състояния през бременността - клинична картина**

Преобладаваща част от симптомите при анемия по време на бременност са неспецифични, т.е. наблюдават се при нормална бременност, без да е налично анемично състояние. Тези признаци са по-изразени при умерена към тежка степен на анемия [223, 298].

**6.1. Общи, неспецифични симптоми:** бледост, астения и адинамия, диспнея, главоболие, тахикардия, раздразнителност, сънливост и непълноценен сън, нарушения в паметта и концентрацията, нарушени терморегулаторни механизми.

При физикалното изследване на пациентката под внимание се взема бледостта на кожата и лигавиците. По време на бременност, обаче, този симптом не е показателен за анемия, поради хиперемията, дължаща се на ефектите на човешкия плацентарен лактоген и прогестерон [55]. Надежден показател е бледостта на нокътното ложе.

**6.2. Кожно-лигавични симптоми:** плато- и койлонихия (изглаждане и вдлъбване на нокътните пластинки), ангуларен стоматит, Plummer-Vinson синдром (атрофия на папилите на езика, езофагит, дисфагия), алоpecia, пика („извратен вкус“).

При тежък дефицит на вит. В 12 има и неврологична симптоматика, изразяваща се в атрофия на миелиновите обвивки на задните стълбове на гръбначния мозък с парестезии, нарушена походка, а понякога и спастични парези.

При хемолитичните анемии се наблюдава иктер, а понякога и спленомегалия.

## **II.7. Влияние на анемичните състояния върху протичане на бременността, раждането и послеродовия период**

Проведени са редица проучвания [297, 298], които установяват следното:

- **влияние върху развитието на плацентата** (увеличаване на терминалните вилозни кръвоносни съдове и съзряване на плацентата, без сигнификантни промени в масата и обема ѝ) [99]

- **по-голяма честота на предтерминните раждания и абортите** (при желязо-дефицитна анемия, съществуваща преди бременността или възникнала през първо тримесечие) [13, 18, 197, 206]

- **увеличена честота и тежест на инфекциите** [137, 219]

- **пreekлампися** (хипоксията при анемия води до плацентарна хипоперфузия, а оксидативният стрес е причина за увреда на съдовия ендотел) [153]

- **плацентарно абрупцио** (дефицит на фолиева киселина) [172, 287]

- **продългано раждане и увеличена перипартална кръвозагуба** (поради намален маточен кръвоток и сила на маточната мускулатура) [18, 115]

- **постпартална депресия** (микроелементът желязо е необходим за синтеза на допамин, триптофан и тирозин хидроксилаза, за процесите на миелинизация и изграждане на бялото мозъчно вещество) [34].

## II.8. Влияние на анемичните състояния върху развитието на плода и новороденото

При желязо-дефицитна анемия през второ и трето тримесечие на бременността се наблюдават по-малък ръст и тегло на плода при раждането [18, 70].

Новородените от майки с желязо-дефицитна анемия, в резултат на хранителен дефицит на желязо, рядко проявяват признаци на железен дефицит през първите месеци от живота [146, 197]. Изразената желязо-дефицитна анемия при децата (свързана най-често с тежка следкръвоизливна анемия при майката) води до тежки инфекции и нарушения в психомоторното и/или умственото им развитие [59, 78, 241].

Изброените ефекти се наблюдават при тежките степени на анемични състояния (хемоглобин < 70 g/l) [109, 134].

## II.9. Диагноза на анемичните състояния

За диагнозата на анемичните състояния значение имат анамнезата, физикалният статус, клиничната картина, лабораторните показатели, някои специфични изследвания, кръвни натривки, рядко биопсия на костен мозък [1, 8].

При снемане на анамнеза трябва да се обърне внимание на експозицията на лекарства и химически агенти (за диагноза на хемолитични анемии), както и на фамилната анамнеза (за диагноза на хемоглобинопатии).

Поради голямата честота на анемичните състояния сред жените в репродуктивна възраст и обикновено безсимптомното протичане на леките и умерени по тежест анемии, се препоръчва пренатална лабораторна оценка на хематологичния статус [40, 43].

Табл. 1. Референтни стойности на някои лабораторни кръвни показатели при небременни и бременни пациентки

|                             | Небременни    | Бременни      |
|-----------------------------|---------------|---------------|
| <b>Пълна кръвна картина</b> |               |               |
| Хемоглобин                  | 120 – 140 g/L | 110 – 120 g/L |
| Хематокрит                  | 37 % – 47 %   | 33 % – 38 %   |

|  |                                 |                                  |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| Еритроцити                               | 4.2-5.4 million/mm <sup>3</sup> | 3.8- 4.4 million/mm <sup>3</sup> |
| Среден обем на еритроцитите (MCV)        | 80- 100 fl                      | 70- 90 fl                        |
| Средно хемоглобиново съдържание (MCH)    | 27- 34 pg                       | 23- 31 pg                        |
| Средна хемоглобинова концентрация (MCHC) | 310- 360 g/L                    | Без промяна                      |
| Ретикулоцити                             | 0.5 % - 1.0 %                   | 1 % - 2 %                        |
| <b>Специфични диагностични тестове</b>   |                                 |                                  |
| Серумно желязо                           | 50 – 110 µg/dL                  | 40 – 100 µg/dL                   |
| Желязо- свързващ капацитет (несатуриран) | 250 – 300 µg/dL                 | 280 – 400 µg/dL                  |
| Трансферинова сатурация                  | 25% – 35%                       | 15% – 30%                        |
| Серумен феритин                          | 75 – 100 µg/L                   | 55 – 70 µg/L                     |
| Свободен еритроцитен протопорфирин       | 25 µg/L                         | 35 µg/L                          |
| Скорост на утаяване на еритроцитите      | 0 – 15 mm/h                     | 40 – 50 mm/h                     |
| Серумен фолат                            | 6.5 – 19.6 ng/ml                | 5 – 10 ng/ml                     |
| Серумен вит. В 12                        | 150 – 450 pg/ml                 | Без промяна                      |

При съмнение за дефицит на фолиева киселина и вит. В 12 се препоръчва изследване на техни метаболити в серума като хомоцистеин и метилмалониева киселина, даващи точна представа за недостига на тези витамини.

## **II.10. Диференциална диагноза на анемичните състояния**

Въз основа на стойностите на серумно желязо, тотален желязо-свързващ капацитет, серумен феритин [232] и желязо в костния мозък може да се отдиференцират най-често срещаната по време на бременност желязо-дефицитна анемия от други анемични състояния [4, 190, 234, 264] (табл. 2):

Табл. 2. Диференциална диагноза на най-често срещаните анемични състояния през бременността

|                                      | Серумно<br>желязо | Тотален<br>желязо-<br>свързващ<br>капацитет | Серумен<br>феритин | Желязо в<br>костния<br>мозък | Коментар   |
|--------------------------------------|-------------------|---|--------------------|------------------------------|--|
| Желязо-<br>дефицитна<br>анемия       | ↓                 | ↑   | ↓                  | 0                            | Отговаря на<br>терапия с железни<br>препарати                |
| Анемия при<br>хронично<br>възпаление | ↓                 | ↓   | N ↑                | ++                           | Не отговаря на<br>терапия с железни<br>препарати             |
| β- таласемия<br>майор                | ↑                 | N   | ↑                  | ++++                         | Индиректна<br>билирубинемия;<br>ретикулоцитоза               |
| β- таласемия<br>минор                | N                 | N   | N                  | ++                           | Увеличение на<br>хемоглобин A <sub>2</sub> и<br>хемоглобин F |
| α- таласемия                         | N                 | N   | N                  | ++                           |  |

## II.11. Желязо-дефицитна анемия през бременността

### 11.1. Разпределение на желязото в организма

Желязото е микроелемент, участващ в състава на хемоглобина, миоглобина и някои ензими. Част от него е в несвързано състояние, а друга - в свързано - под формата на запаси (табл. 3).

По време на нормална бременност се увеличава количеството желязо, но процентното

му разпределение остава константа [147].

Табл. 3. Съдържание на желязо в различни компартменти

| Съдържание на желязо (mg) |      |            |                         |
|---------------------------|------|------------|-------------------------|
| Компартменти              | Мъже | Небременни | Общо желязно съдържание |
| Хемоглобин                | 2500 | 1700       | 67 %                    |
| Железни запаси            | 1000 | 700        | 27 %                    |
| Миоглобин                 | 130  | 130        | 3.5 %                   |
| Несвързано желязо         | 80   | 80         | 2.2 %                   |
| Друго тъканно желязо      | 8    | 8          | 0.2 %                   |
| Транспортно желязо        | 3    | 3          | 0.08                    |

Желязното съдържание в хемоглобин е между 65 % и 70 % от общото съдържание на желязо в организма или средно 1700 mg при здрави небременни. През бременността хемоглобиновото желязо нараства с 20 % [79]. Миоглобиновото желязо е приблизително 3 % - 4 % от общото желязно съдържание (130 mg) и не се променя през бременността. Тъканното желязо е константа през бременността и е между 6 и 8 mg или между 0.2 % и 0.5 % от общото желязно съдържание. Транспортното желязо съставлява по-малко от 0.1 % от общото (3 mg) и кинетично е най-активният компартмент. Обновява се на всеки 2.5 часа, свързва всички споменати по-горе компартменти и не се променя през бременността [169].

Желязото се съхранява в организма под две основни форми: феритин и хемосидерин [147]. При здрави жени, свързаното желязо в депата е около 600-800 mg или 27 % - 30 % от общото желязо. Половината от запасите от желязо са под форма на феритин - водно- разтворим комплекс с молекулна маса 460 000 Da и 20 % желязно съдържание. Той е образуван от кора от белтъчен носител, наречен апоферитин и ядро от съединението железен хидроксид и фосфатни йони [35]. Ниската концентрация на феритин в клетките на тънкочревната мукоза увеличава биосинтезата на апоферитин, което води до абсорбция на повече желязо. Времето на полуживот на апоферитина е само няколко дни - дегенерацията и ресинтезата осигуряват достатъчно вътреклетъчно желязо. Измерването на феритин в серума е метод за определяне запасите от желязо [232].

Хемосидеринът се открива в клетки на ретикуло-ендотелната система - на костния мозък, черния дроб и слезката (около 1/3 във всеки орган). Има идентична структура с тази на феритина. Около 12 % до 15 % от общото желязно съдържание се съхраняват под формата на хемосидерин. Измерването на феритина показва възможностите за абсорбция на желязо, а оценката на запасите от хемосидерин отразява баланса на желязо. Когато хемосидеринът е в нормално количество, няма промени в периферната кръвна картина и клинични признаци на анемия [49]. Намалението на запасите от желязо (на феритин, а по-късно и на хемосидерин) водят до железен дефицит. Желязо-дефицитната анемия е клинична изява на този дефицит (с намаление на всички кръвни показатели).



Фиг. 2. Връзка между железните компартменти и степените на дефицит на желязо

При нормална бременност, в отсъствие на желязо-заместително лечение, костно-мозъчните запаси достигат минимални нива, поради което изследването на костния мозък не се препоръчва при бременни, освен при тежки хематологични състояния. Железните запаси намаляват при желязен дефицит и анемия, кръвозагуба и анемии, дължащи се на хранителен дефицит, но при хемолитични и наследствени анемии и при възпалителни процеси те са нормални и дори повишени [44, 123].

Железният дефицит без признаци на анемия е често срещан през бременността. Железният дефицит е абсолютен, когато запасите от желязо са намалени, и функционален, когато те са достатъчни, но не могат да се използват за нуждите на еритропоезата [94, 132, 259]. Абсолютният желязен дефицит се дефинира като серумен феритин  $< 15 \mu\text{g/l}$ . Трансферинова сатурация  $< 15 \%$  е показател за функционален желязен дефицит, при нормални или увеличени стойности на серумния феритин [130, 232, 258].

Според лабораторните показатели желязният дефицит има три стадии [152]:

- **прелатентен** - характеризира се с намален серумен феритин и желязо в костния мозък
- **латентен** - намалени са и серумното желязо и сидеробластите в костния мозък, а трансферинът е увеличен
- **изразена желязо-дефицитна анемия** - с промени в пълна кръвна картина на всички показатели за желязен дефицит

## 11.2. Абсорбция на желязо в организма

Желязото се абсорбира в дуоденума и йеюна под една от следните три форми: двувалентно желязо или феро-форма; хемоглобин (животински протеини); тривалентно желязо или фери-форма (растителни комплекси). Абсорбцията на тривалентното желязо в тънкото черво е възможна след редукцията му до двувалентно, а на хемоглобина - след хидролизата му до хем и глобин [147].

Абсорбцията на желязо зависи от много фактори: диета, състояние на гастроинтестиналния тракт, някои заболявания, различни вещества и др.

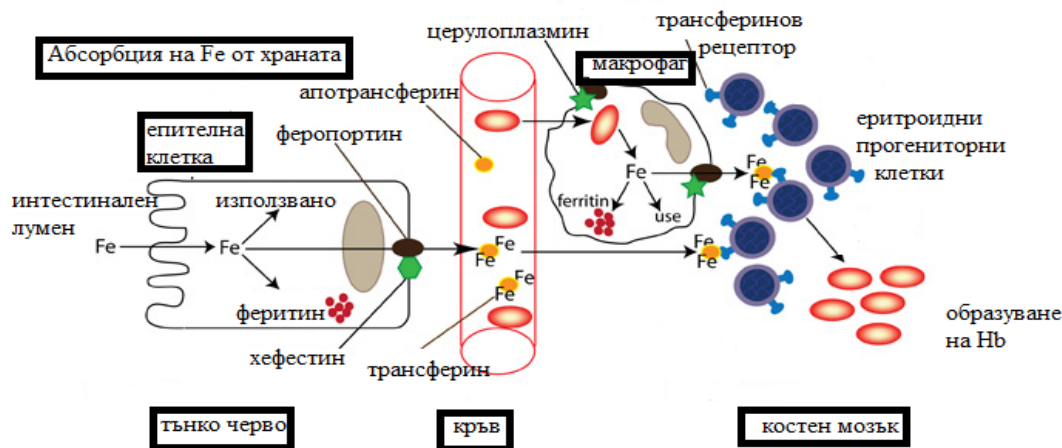
Табл. 4. Състояния и фактори, определящи абсорбцията на желязо

| <b>Увеличена абсорбция</b>  | <b>Намалена абсорбция</b>            |
|-----------------------------|--------------------------------------|
| Солна киселина              | Ахлорхидрия                          |
| Жлъчен сок, вътрешен фактор | Кобалт, никел                        |
| Аскорбинова киселина        | Оксалати, фитати, фосфати, карбонати |
| Цистеин, атропин            | ЕДТА, десфериоксамин                 |
| Остра кръвозагуба           | Апластична анемия, таласемии         |
| Хемолитична анемия          | Трансфузия                           |
| Хипоксия, железен дефицит   | Хронично възпаление, хемохроматоза   |
| Бременност, растеж          | Загуба на тегло                      |

### 11.3. Метаболизъм на желязото в организма

Желязото се абсорбира от храната в дуоденума чрез дивалентен метален транспортер 1 (DMT-1). Fe 3+ се редуцира до Fe 2+ от цитохром b. Ако в организма има достатъчно желязо, част от него се свързва под формата на феритин. Ако съдържанието на желязо е намалено, микроелементът се свързва под формата на трансферин от феропортин, с помощта на хефестин (мед-съдържащ протеин, който оксидира желязото от Fe 2+ до Fe 3+) [147]. Феропортинът се регулира от хепсидин - 25-аминокиселинен пептиден хормон, който се произвежда предимно от черния дроб, циркулира в плазмата и се екскретира в урината [300]. Хепсидинът играе ключова роля в метаболизма на желязото [77]. Високите нива намаляват освобождаването на желязо от депата и абсорбцията от тънкото черво чрез свързване и деградация на единствения клетъчен експортер на желязо - феропортин [177]. Концентрацията на хепсидин се повишава под действието на цитокини на възпалението, желязо и някои протеини, а намалява при железен дефицит, неефективна еритропоеза и хипоксия [24, 119]. Желязото може да бъде абсорбирано от ентероцитите и чрез хем-носител протеин-1 (HCP-1) и да се освободи чрез хем-оксигеназа-1. Освободеното желязо се транспортира под формата на трансферин до клетките, нуждаещи се от желязо. Една

молекула трансферин може да свърже два желязни атома. Трансферинът се свързва с трансферинов рецептор върху клетъчната мембрана и комплекса трансферин-трансферинов рецептор навлиза в клетката чрез ендоцитоза [62, 73].



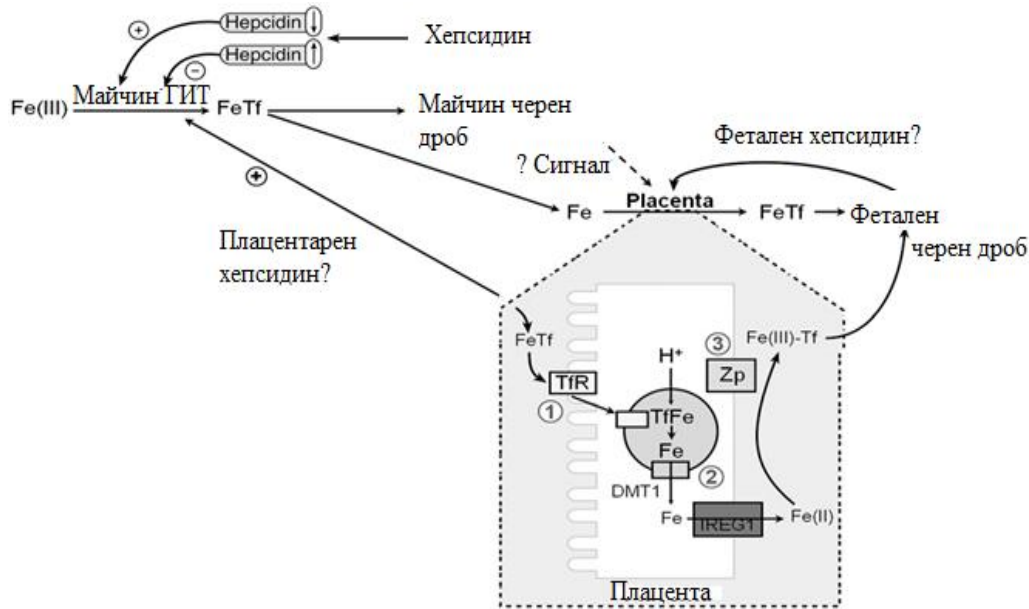
Фиг. 3. Метаболизъм на желязо

#### 11.4. Транспорт на желязо през плацентата

Върху микровилозната мембранна повърхност на плацентата са установени трансферинови рецептори [58]. Количеството желязо, което се транспортира от майката към плода нараства с увеличаване на гестационния срок. При опити с плъхове е установено увеличаване броя на трансфериновите рецептори върху плацентата, паралелно с натрупването на желязо [158]. Това предполага, че свързващите места на трансферин определят преноса на желязо през плацентата. Тази хипотеза намира потвърждение при опити с желязо-дефицитни плъхове. Броят на рецепторите се увеличава при намаляване на съдържанието на желязо в храната, приемана от бременната, което означава, че по-голямата част от абсорбираното желязо се транспортира към плода [140].

Последни изследвания откриват в човешката плацента хем-експортер протеин, наречен фелин левкемия вирус подгрупа С рецептор 1. Това предполага обратен поток на хемово желязо от плацентата към майчината циркулация, което осигурява протекция на

фетоплацентарната единица по отношение евентуалната токсичност на желязото [50].



Фиг. 4. Транспорт на желязо през плацентата

Предполага се, че плацентарният синцитиотрофобласт използва система за пренос на желязо подобна на тази в дуоденалните еритроцити [102]. За разлика от ентероцитите, плацентата не може да се освободи от ненужното вътреклетъчно желязо чрез излющване на клетки от криптите в лумена на гастроинтестиналния тракт на всеки три дни. За да се избегне ексцесивен пренос на желязо към плода, част от него се съхранява в депата или се връща обратно в майчината циркулация. Плацентата регулира експресията на протеини в отговор на сигнали както от майката, така и от плода [182]. Плодът започва да произвежда хепсидин в първото тримесечие на бременността и неговите концентрации се регулират независимо от стойностите на майчиния хепсидин [57].

По време на късна бременност около 5.6 мг желязо дневно, набавено с храната и/или от ендогенните майчини запаси, преминават през плацентата за задоволяване нуждите на плода. Желязото, необходимо на плода, се набавя чрез хемовото и нехемово желязо от храната, желязо-съдържащите препарати и ендогенните майчини запаси.

Бременната приема около 13 мг желязо дневно с храната (около 12 мг нехемово и 1 мг хемово). От него приблизително 25 % се абсорбират (3-4 мг) като свързано с трансферин. Около 20 мг желязо дневно се освобождава при катаболизма на екстраваскуларните еритроцити и допълнително около 1-2 мг се освобождава директно в циркулацията под формата на хем и хемоглобин при разрушаване на вътресъдовите еритроцити [105].

### **11.5. Оценка на желязния статус през бременността**

По време на бременност (от 12 до 32-34 г.с.) се наблюдава относително увеличение на съдържанието на желязо в организма, поради увеличение на плазмения обем. Когато еритроцитната маса достигне увеличението на плазмения обем, серумното желязо е с нива, отговарящи на нормалните извън бременността.

Трансферинът започва да нараства от 12 до 34-36 г.с., с леко понижение към термин. През първите 7 дни след раждането, трансфериновите концентрации се увеличават и достигат нормални нива към 10ти постпартален ден. Тези промени са хормонално зависими. Те не са достатъчно значими, за да повлияят на диагнозата на желязо-дефицитната анемия.

При желязо-дефицитни състояния, цинкът може да измести желязото от протопорфириновия пръстен, поради което измерването на еритроцитния цинк-протопорфирин може да бъде точен предиктор за анемия [128]. Този тест е сравнително бърз, макар и неспецифичен за желязо-дефицитна анемия. При леки степени на анемия свободния еритроцитен протопорфирин се увеличава пет пъти, което също може да бъде използвано като скринингов тест.

Най-често използваните лабораторни показатели за оценка на желязния статус са [7, 44, 235, 290]:

- а) при недостиг на желязо в депата;**
  - намалено желязо в костния мозък
  - намален серумен феритин
  - увеличени трансферинови рецептори
  - намалено серумно желязо
- б) при недостатъчност на еритропоезата;**
  - намалено серумно желязо

- намалена трансферринова сатурация
  - увеличен тотален желязо-свързващ капацитет
  - увеличен свободен еритроцитен протопорфирин
  - увеличен цинк-съдържащ протопорфирин
  - намалени MCV и MCH
  - увеличено RDW
  - намален хем в ретикулоцитите [103]
- с) при желязо-дефицитна анемия**
- намалени стойности на хемоглобин [65]
  - увеличение стойностите на хемоглобина при прилагане на заместително лечение с желязни препарати

Понастоящем изследването на хемоглобин и хематокрит са най-често определяните показатели за диагноза на анемия по време на бременност, поради тяхната достъпност. Поради значителните различия в степента на хемодилуция и експанзия на плазмения обем, при бременни с една и съща еритроцитна маса се наблюдават различия в стойностите на хемоглобина и хематокрита (до средата на бременността еритроцитната маса се увеличава с около 25 %, а плазменият обем с приблизително 50 % спрямо небременно състояние). Състояния, свързани с увеличаване на плазмения обем, освен желязният дефицит, са прееклампсия, хронична хипертензия, идиопатична растежна рестрикция на плода, намалени хранителен прием и прием на белтъци. Тези състояния трябва да се имат предвид при оценка на желязния статус по време на бременност [218].

Няколко проучвания [143, 247] показват нормално протичане на бременността и раждането и нормално развитие на плода при стойности на хемоглобина между 95 и 110 g/L. Стойности на хемоглобина > 130 g/L се свързват с ниско тегло на новороденото и предтерминно раждане. Тази U-форма на хемоглобиновите концентрации е характерна за бременни от различни демографски групи [210].

В повечето случаи анемията при бременност е резултат не само на желязен дефицит, но и на подлежащ или самостоятелен дефицит на фолати, вит. В 12, възпалителен или хемолитичен процес [61]. Поради тази причина освен хемоглобин и хематокрит е необходимо изследване и на други показатели, детерминиращи дали анемията се дължи на дефицит на желязо. Такъв показател е серумният феритин, отразяващ запасите от желязо на

организма [130]. Той е с ниска чувствителност, поради големите индивидуални различия и желязо-независимото покачване на този острофазов белтък при налично възпаление [150]. Бременността сама по себе си се определя като състояние на възпаление, при което са повишени маркери като С-реактивен протеин, гранулоцитен макрофаг-колония стимулиращ фактор, лептин, някои цитокини (интерлевкин-4, -6 и -10) [201]. Ранната бременност е провъзпалително състояние, докато втората половина на бременността е антиинфламаторна.

Едновременното измерване на серумен феритин, С-реактивен протеин и  $\alpha$ -1-киселинен гликопротеин е ориентировъчно за наличие или отсъствие на възпаление, но по-точна диагноза може да се постави едва след определяне на серумен хепсидин [150].

Докато стойностите на серумния феритин отразяват количеството желязо в депата, разтворимите трансферинови рецептори са показател за нуждите на клетките от желязо и еритропоезата [101]. Те не се повлияват от процесите на възпаление и са с малки индивидуални различия, което ги превръща в надежден показател на желязния статус при нормални или повишени стойности на серумния феритин. Концентрацията на разтворимите трансферинови рецептори е постоянна през първото тримесечие на бременността и прогресивно нараства към термин, което се обяснява със засилената еритропоеза и тъканния желязен дефицит с напредване на бременността. Съобщават се чувствителност 70-78 % и специфичност 46-100 % на този показател [235].

Едновременната оценка на серумния феритин и на разтворимите трансферинови рецептори отразява по-пълно състоянието на тъканната хомеостаза на желязо. Отношението серумен феритин/разтворими трансферинови рецептори коригира различията, дължащи се на нарастващия плазмен обем и по-точно представя желязния статус по време на бременността. Отношението серумен феритин/разтворими трансферинови рецептори има 85 % чувствителност и 79 % специфичност [107, 157].

RDW (red cell distribution width) - ширина на разпределение на червените кръвни клетки е индекс, който дава представа за промяна в размерите на еритроцитите. Големината на еритроцитите е първият морфологичен показател, който се променя при желязо-дефицитна анемия. В прелатентния и латентен стадий на желязен дефицит MCV е нормален, докато RDW е увеличен, поради появата на микроцити в кръвта [235]. Нарастването на RDW е в зависимост от степента на анизоцитоза (различията в големината на еритроцитите). Референтните стойности на RDW са от 11 до 15 %. По време на бременност намаленото

MCV и увеличеното RDW са показатели за железен дефицит.

Промяната в RDW е с по-голяма чувствителност и предиктивна стойност в сравнение с другите морфологични индекси, поради което може да се използва като тест за оценка на железния статус, когато няма възможност за по-скъпи диагностични изследвания. При таласемия, инфекции, възпаление обикновено не се променя, докато при железно-дефицитна анемия нараства над 20 % [240].

Изследването на протопорфирин се основава на липса на желязо в костния мозък за инкорпорация в ново синтезирания глобин и протеина порфирин при достигане на последния етап от синтезата на хемоглобиновата молекула. При този етап желязото се включва в молекулата на хемоглобина под действието на ензима ферохеталаза. При недостиг на желязо в протопорфирин се включва цинк. При нормална еритропоеза отношението желязо : цинк е 30 000 : 1, но при дефицит на желязо се наблюдава измеримо повишаване на цинковия протопорфирин [128].

При достатъчно желязо се извършва следната реакция:

**Протопорфирин + Fe 2+ → железен протопорфирин + глобин → хемоглобин**

При липса на желязо се наблюдава процесът:

**Протопорфирин + Zn 2+ → цинков протопорфирин + глобин → ZPP- глобин**

Повишаването на цинковия протопорфирин е един от първите индикатори за недостатъчност на желязото в костния мозък. Много от бременните жени имат повишени стойности на еритроцитния протопорфирин, без наличен железен дефицит, поради което този показател е с ниска чувствителност и специфичност при оценката на железния статус по време на бременност [111].

## **II.13. Профилактика и лечение на железно-дефицитната анемия по време на бременност**

### **13.1. Профилактика и лечение с перорални железни препарати**

Желязо може да се набавя чрез перорално или парентерално приложение на железни препарати или чрез хемотрансфузии.

Железните препарати за перорално приложение се разделят на съдържащи двувалентно желязо соли - сулфат, глюконат, фумарат, аспартат и съдържащи тривалентно желязо -

сукцинилат, полималтоза, карбоксималтоза.

Табл. 5. Железни соли за перорално приложение [296]

| ПЕРОРАЛНИ ЖЕЛЕЗНИ ПРЕПАРАТИ         |  |
|-------------------------------------|--|
| Съдържащи дивалентно желязо (йонни) | Съдържащи тривалентно желязо (нейонни) |
| Фумарат                             | Протеин- сукцинилат                    |
| Глюконат                            | Хидрокси- полималтозен комплекс        |
| Сулфат                              | Карбоксималтозен комплекс              |
| Аспартат                            |  |

Дивалентното желязо ( $Fe^{2+}$ ) се абсорбира по-добре от тривалентното, но според някои проучвания води до увеличаване на свободните радикали в организма, които са причина за токсичност. Според други автори по-добрата абсорбция и по-ниската цена определят препаратите, съдържащи железен сулфат като средство на избор дълги години [6, 187, 217, 222].

Тривалентното желязо ( $Fe^{3+}$ ) се транспортира под формата на органични комплекси, свързани с трансферин. При този процес не се образуват свободни радикали и не се увеличава оксидативния стрес, поради което в последно време нейонните препарати са предпочитани за профилактика и лечение на желязо-дефицитна анемия [129, 187, 217, 222].

Микроелементите желязо и мед образуват свободни радикали чрез генериране на хидроксилни радикали:  $(Fe^{2+}) + (H_2O_2) \rightarrow (Fe^{3+}) + (OH^-) + (OH\cdot)$  (реакция на Фентон) [262]. Хидроксилните радикали ( $OH\cdot$ ) причиняват увреда на ДНК. Увеличените тъканни нива или екскреция на оксидирани бази като 8-хидрокси-деоксигуанозин е важен индикатор за ДНК-увреда, причинена от желязо- или мед-медираната реакция

на Фентон. Увредената ДНК може да бъде установена с помощта на различни методи. Протеин-карбонили също се получават от свободни радикали и аминокиселини (аргинин, хистидин, лизин и пролин). Някои от тези съединения също могат да бъдат измерени като маркери за увреда от свободни радикали [262].

Fe<sup>2+</sup> или Cu<sup>2+</sup>, реагирайки с несатурирани мастни киселини, в присъствието на O<sub>2</sub>, могат да инициират липидна пероксидация в биологичните мембрани и липопротеините чрез образуване на високо реактивни ОН<sup>•</sup>. При липидната пероксидация се получават алдехиди, които увреждат ДНК, подобно на свободните радикали [238].

Измерването на тези продукти се използва като индикатор за липидна пероксидация в органи, плазма, въздух и урина. Общата липидна пероксидация на организма се определя от нивата на отделените с урината или екскалираните метаболити (като етан и пентан), докато тъканните концентрации на тези продукти отразяват локална увреда.

Ефектите на излишъка на желязо могат да бъдат от общ характер или локални. Генерализираният железен излишък се проявява при първично хронично или трансфузионно обусловено свръхнатрупване на желязо. Приемът на суплемементи, съдържащи големи количества желязо също е описан като рядка причина за генерализирано свръхнатрупване на желязо.

Локалният излишък на желязо и желязо-медиираният оксидативен стрес засягат интестинална мукоза, черен дроб, слезка, костен мозък и плацента [91]. Когато е изложена на ексцесивен прием на желязо, мукозата на тънкото черво задържа голямо количество от него под формата на феритин, което намалява възможните ефекти на желязно свръхнатрупване. При плъхове, получаващи желязо в дози, еквивалентни на 120 mg дневно при човек, са наблюдавани натрупване на желязо, некроза на мукозата, намалена височина на микровилите (и дори пълна ерозия на мукозата) и случаи на оксидативен стрес. Образуването на хидроксилни и метоксилни радикали както в лумена, така и в мукозата потвърждават ролята на желязото за увредата от свободни радикали [207].

При нормални условия, трансферинът свързва желязото от интестиналните клетки и образуваният комплекс попада в циркулацията. По този начин се избягва попадане в кръвообращението на свободно желязо, отговорно за настъпване на оксидативен стрес. Този процес, обаче, се затруднява от пасивната дифузия на желязо, когато големи

количества от него постъпват в тънкото черво. Така не-трансферин свързано желязо може да достигне до черния дроб.

Редица клетъчни механизми, включващи синтеза на феритин, свързване на желязо с трансферин и с вътреклетъчни протеини, редуцират свободното желязо до минимум [7].

Свободно желязо е неоткриваемо в плазмата на здрави възрастни, но присъства при хронични възпалителни състояния, хемохроматоза и други форми на желязно свръхнатрупване, скоро след прием на болус доза желязо, както и при прематурни или родени на термин новородени. При последните, високите нива на малондиалдехид и хипоксантин също предполагат оксидативен стрес [263].

Освен при излишък на желязо, оксидативен стрес и увреда, се установяват също и при железен дефицит [173, 261]. Желязо-дефицитните плъхове екскалират повече етан и пентан за единица време, в сравнение с тези с нормален железен статус. В черния дроб и бъбреците им се установяват високи нива на малондиалдехид, както и дефектни чернодробни митохондриални функции и увреда на митохондриалната ДНК.

В обобщение, както локалният и генерализираният излишък на желязо, така и железният дефицит се свързват с генетични и функционални нарушения от наличните свободни радикали [161].

Установено е, че пероралният прием на желязо-съдържащи препарати по време на бременност, не може да доведе до свръхнатрупване на желязо, освен ако пациентката няма генетични нарушения в процесите на абсорбция и метаболизъм на желязото [161].

Част от железните препарати за перорално приложение са комбинирани - съдържат и други микроелементи, като мед, манган, цинк или витамини - фолиева киселина [188], цианкобаламин, ретинол. Смята се, че рядко анемията по време на бременност е резултат от дефицит само на желязо - обикновено тя е комбинирана и с друг дефицит, поради което все по-често се прибегва до изписване именно на комбинирани препарати за профилактика и лечение на железен дефицит и анемия [54, 110, 255].

Микроелементът мед участва в процесите на абсорбция на желязо, стимулация на еритропоезата и синтеза на хемоглобин. Осигурява транспорта на желязо от лумена на тънкото черво към ентероцитите и от ентероцитите към плазмата; мобилизира желязо от черния дроб чрез катализиране (церулоплазмин) на реакцията:  $Fe^{2+} > Fe^{3+}$ ; подпомага свързването на желязо с трансферин и преноса му до костния мозък, където

се образуват еритроцитите; катализира процеса  $Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+}$  в еритробластите, които са прекурсори на еритроцитите и по този начин стимулира еритропоезата; участва в преноса на желязо до митохондриите и включването му в хемоглобиновите молекули; играе основна роля в матурацията на хематопоезичните клетки. Доказано е, че дефицитът на  $Cu^{2+}$  води до анемия [255] и неутропения, обратими след прием на съдържащи  $Cu^{2+}$  препарати. Затова често  $Cu^{2+}$  се добавят към суплементите, използвани за профилактика и лечение на желязо-дефицитна анемия [3, 9].

$Mn^{2+}$  е ко-фактор на различните ензимни системи, отговорни за синтез на протеини (имуноглобулини), стероиди и за обмяната на глюкоза. Следователно участва в клетъчния метаболизъм на липиди, карбохидрати и протеини. Участва във възстановяването на ДНК и намалява деформацията на еритроцитите [255]. Намалява свободните радикали, като катализира разлагането на водородния пероксид ( $H_2O_2$ ) до вода и кислород (супероксид дисмутаза) на ниво еритроцитна мембрана.

Ползата от приложението на комбинирани препарати не е напълно доказана. Има проучвания, според които комбинираният прием на вит. А (25 000 UI/ седмично) и 60 mg елементарно желязо дневно повишава значително стойностите на хемоглобина, в сравнение със самостоятелния прием на желязо [185]. Доказано е, че вит. А участва в еритропоезата, метаболизма на желязо и повишаване на имунитета при инфекции. Недостигът обуславя развитието на анемия [7].

Табл. 6. Съдържание на желязо в препарати за перорално приложение

| Железни соли                | Таблетка | Процентно желязно съдържание | Елементарно желязо |
|-----------------------------|----------|------------------------------|--------------------|
| Фумарат                     | 200 mg   | 33 %                         | 65 mg              |
| Глюконат                    | 300 mg   | 12 %                         | 35 mg              |
| Сулфат (7 H <sub>2</sub> O) | 300 mg   | 20 %                         | 60 mg              |
| Сулфат (1 H <sub>2</sub> O) | 200 mg   | 30 %                         | 60 mg              |
| Сулфат (сух)                | 200 mg   | 37 %                         | 75 mg              |

Повечето перорални железни препарати съдържат 200 или 300 mg от желязното съединение или приблизително 40 или 60 mg елементарно желязо [159].

Някои автори препоръчват перорална желязна **профилактика** на всички бременни [154, 228], независимо от желязния статус, защото нарастващите нужди от желязо не биха могли да се покрият само с приеманата храна: **60 мг елементарно желязо + 0,4 мг фолиева киселина дневно за 6 месеца от 16 г.с. и още 6 седмици постпартум** [159, 215, 292].

Желязото се абсорбира по-добре от месо, а не от растителна храна (вегетарианци) [255]. Затова се разработват програми за обогатяване на храната чрез добавяне на желязо към зърнени храни, брашно, хляб [176, 223].

Други автори считат, че профилактиката на желязния дефицит и анемия трябва да е индивидуална, според стойностите на серумния феритин [162].

Табл. 7. Индивидуална профилактика на желязо- дефицитна анемия [299]

| Серумен феритин | Железни запаси | Дневен прием на желязо |
|-----------------|----------------|------------------------|
| < 30 µg/l       | < 200 mg       | 60- 80 mg              |
| 30- 70 µg/l     | 200- 500 mg    | 30- 40 mg              |
| > 70- 80 µg/l   | > 500 mg       | Не е показан           |

През последните години има проучвания, доказващи предимствата на ежеседмичното перорално приложение на желязни препарати пред ежедневното [56, 195, 281, 292]. Покачването на хемоглобина, хематокрита, еритроцитите, ретикулоцитите и еритроцитните индекси е съизмеримо. Зад ползата от интермитентния прием на желязо стои т. нар. „теория за блокиране на абсорбцията на желязо от мукозата на тънкото черво” [165]. Според тази теория абсорбцията намалява при ежедневен прием на желязо. Синтезът на феритин в мукозата на тънкото черво се увеличава с нарастване на съдържанието на желязо в ентероцитите и намаляване свързването на желязо с трансферина в кръвта. Опити с животни, потвърдени по-късно и при хора, показват, че всяка следваща доза желязо, приета перорално, е с по-малка степен на абсорбция в сравнение с тази от предходния ден. Освен това при интермитентен прием на желязо-съдържащи препарати намалява честотата на страничните ефекти [184, 195].

Най-честите странични ефекти при пероралното приложение на желязо са от страна

на гастро-интестиналния тракт: метален вкус, гадене, повръщане, болки в стомаха, диария, констипация [225, 263].

Причини за неадекватен отговор на терапията с перорално желязо могат да бъдат [194, 224]:

- прием на недостатъчна доза
- прием с инхибитори на желязната абсорбция (чай, калциеви или антиацидни препарати)
- възпалителен процес с функционален желязен дефицит
- повишена стомашна секреция (при употреба на инхибитори на протонната помпа)
- стомашно-чревни байпас операции
- колонизация с *Helicobacter pylori*
- окултна гастроинтестинална кръвозагуба (пептична язва, малигнен процес, ангиодисплазия, паразити)
- бъбречна недостатъчност (отговаряща на терапия с еритропоедин-стимулиращи агенти)
- съпътстващо друго анемично състояние
- неправилна диагноза на анемията
- желязо-дефицитна желязо-рефрактерна анемия
- други

## **13.2. Парентерално лечение на желязо-дефицитната анемия през бременността**

### **13.2.1. Парентерално лечение на желязо-дефицитната анемия с интравенозно приложение на желязо-съдържащи препарати**

Парентерално (интравенозно) приложение на желязо се извършва при [74]:

- липса на отговор към пероралното лечение (ако Hb не се повиши с  $> 10$  g/L за 2 седмици) [125, 229]
- тежка анемия през бременността или тежък желязен дефицит в трето тримесечие [171]

- странични ефекти от пероралните желязни препарати, най-често гастроинтестинални прояви [36]
- състояния, свързани с желязна малабсорбция [194]
- първи избор при постпартална желязо-дефицитна анемия [171]
- необходимост от спешна заместителна терапия [145]
- контраиндицирана или неживотоспасяваща [2, 144] хемотрансфузия
- хронична кръвозагуба [145]
- при Hb < 90 g/L след 16 г.с. се препоръчва интравенозен желязен препарат в дози до 200 mg до Hb > 105 g/L, след което лечението може да продължи с перорален желязен препарат [32]

Парентералните препарати са четири генерации [64]:

- I – ва генерация: високо- и нискомолекулни декстрини
- II – ра генерация: Fe –глюконат и Fe –захарат
- III – та генерация: Fe-карбоксималтоза
- IV – та генерация: комбинирани препарати

Табл. 8. Сравнение на идеалния желязен препарат за интравенозно приложение с някои от използваните в практиката парентерални желязни препарати [92]

|                  | рН               | Осмола ритет      | Антиген ност | Време за приложение | Макс. доза          | Полуживот      | Редукционен потенциал |
|------------------|------------------|-------------------|--------------|---------------------|---------------------|----------------|-----------------------|
| <b>идеален</b>   | <b>неутрално</b> | <b>изотоничен</b> | <b>ниска</b> | <b>кратко</b>       | <b>висока</b>       | <b>4- 24 ч</b> | <b>&lt; -324</b>      |
| сукроза          | високо           | висок             | <b>ниска</b> | дълго               | 500 мг/седм.        | 6 часа         | -526                  |
| декстран         | <b>неутрално</b> | <b>изотоничен</b> | висока       | дълго               | 20 мг/кг            | 3- 4 дни       | - 475                 |
| карбокси малтоза | <b>неутрално</b> | <b>изотоничен</b> | <b>ниска</b> | <b>кратко</b>       | <b>1000 мг/седм</b> | <b>16 часа</b> | <b>-390</b>           |

От табл. 8 се вижда, че най-близка до идеалния желязен препарат за интравенозно приложение характеристика има желязната карбоксималтоза.

Страничните ефекти на парентералните препарати могат да се разделят на три групи [203]:

- леки - при 8-10 % от пациентките (пигментация на кожата на мястото на приложение, сърбеж, метален вкус)
- умерено изразени - при 1-2 % от пациентките (лимфаденопатия, хиперпирексия, левкемоидни реакции)
- тежки - при 0,5 % от пациентките (анафилаксия, нефротоксичност, бронхоспазъм)

Интрамускулната апликация на желязо води до малко по-бързо повишаване концентрацията на хемоглобина, в сравнение с пероралните препарати. Тя е силно болезнена, предизвиква тъмно оцветяване на кожата на мястото на приложение, свързана е с поява на глутеални саркоми. Понастоящем не се препоръчва.

Декстрановите препарати съдържат 50 mg елементарно желязо на милилитър. Могат да се прилагат интрамускулно или интравенозно, но за предпочитане е вторият начин на апликация. Страничните ефекти при приложение на декстриани са локални и системни, като високомолекулните декстриани са свързани с по-голям процент нежелани ефекти (основно алергични реакции) в сравнение с нискомолекулните. По тази причина високомолекулни декстриани вече не се прилагат [22].

За нискомолекулните декстриани е характерна т. нар. инфузия на цяла доза. Няма данни, че дози по-големи от 1000 mg са клинично полезни, поради което е прието приложение на 1000 mg за час. Последната е безопасна и ефективна при бременни, в перипарталния период, при тежки маточни кръвотечения [200, 288].

Тест доза от 25 mg бавно интравенозно за 5 минути е необходима преди първа апликация на агента. След 15-минутно наблюдение на пациентката, при липса на странични реакции, може да се инфузира останалата доза. Следваща доза (доза) може да се приложи като интравенозен болус със скорост  $\leq 50 \text{ mg/min}$  или като 6-часова инфузия след разреждане в 250 до 1000 mL физиологичен разтвор. Най-често се прилагат 1000 mg нискомолекулен декстран в 250 mL физиологичен

разтвор без премедикация и след тест доза. Премедикация с кортикостероид интравенозно се извършва при наличие на медикаментозна алергия или астма.

Желязната сукроза (20 mg желязо на mL) е приета за най-безопасния парентерален препарат за лечение на желязо-дефицитна анемия [23, 142, 237]. Тя не може да се прилага като „инфузия на цяла доза”, за разлика от другите интравенозни препарати. Затова дози над 300 mg не се препоръчват. Най-често се прилага като инфузия от 200 mg за един час и повторение на всеки 2-3 седмици до достигане на желаните серумни нива на желязо. Тест доза не се препоръчва. Единствено при пациентки с анамнеза за алергии се прилагат 25 mg от препарата бавно интравенозно [93, 191].

Желязната карбоксималтоза е стабилен комплекс на желязо за интравенозно приложение. Прилага се като 15-минутни инфузии на единични дози от 1000 mg елементарно желязо на седмица. Използва се при пациентки със застойна сърдечна недостатъчност и е първият препарат с доказана ефективност при анемия, асоциирана с химиолечение, без да се налага едновременно приложение на стимулиращи еритропоезата препарати. Препаратът се толерира добре по време на бременност. Приложението му при 250 бременни не показва странични ефекти като алергични реакции, хипотензия, анафилаксия и други, което го прави с безопасност и ефективност, подобна на други използвани по време на бременност интравенозни железни препарати [200, 226].

Железният изомалтозоид е регистриран само в Европа. Прилага се като 15-минутна инфузия в доза от 20 mg/kg. Неговата безопасност по време на бременност подлежи на проучване [52, 108].

Мета-анализи на 103 рандомизирани клинични проучвания, публикувани между 1965 и 2013 година, сравняват различни формули интравенозни железни препарати помежду им, както и с перорални препарати и плацебо [38, 39, 71, 271]. Направени са следните изводи относно нежеланите странични ефекти:

- инфузионни реакции - има сигнификантно увеличаване на риска от инфузионни реакции при приложение на интравенозно желязо (RR 2.74; 95% CI 2.13- 3.53)
- сериозни странични ефекти - не се наблюдава сигнификантно увеличение на сериозните странични ефекти при приложение на интравенозно желязо в сравнение с контроли (RR 1.04; 95% CI 0.93- 1.17)
- смъртност - не са регистрирани смъртни случаи или анафилактични реакции при

приложение на интравенозно желязо в сравнение с контрола (RR 1.06; 95% CI 0.89-1.39)

- инфекции - не са наблюдавани при разгледаните проучвания (RR 1.17; 95% CI 0.83-1.65)

Системните ефекти при приложение на интравенозно желязо включват самоограничаваща се треска, артралгии, миалгии, флъш-синдром без хипотензия, тахипнея, тахикардия, стридор, периорбитална едема [203] и други, особено при продължителни инфузии. Приблизително 0.5-1 % от пациентките проявяват системна реакция при приложение на интравенозно желязо. Ако реакцията се повтори, формулата на интравенозния препарат трябва да се смени. Емпиричната употреба на кортикостероид може да бъде от полза, макар и не напълно проучена. Системните ефекти при приложение на интравенозно желязо намаляват значително и достигат честота 1 : 200 000 след изключване от употреба на високомолекулните декстриани.

При избор на дозата на парентерално желязо е необходимо да се знае, че 1 g хемоглобин съдържа 3.3 mg елементарно желязо.

**Корекция на анемията** - приемаме, например, че пациентка с телесно тегло 60 kg и концентрация на хемоглобин 80 g/L, дължаща се на железен дефицит, се нуждае от парентерално заместване с желязо. Препарат на избор е желязна сукроза, съдържаща 20 mg желязо на mL.

- Нормалният кръвен обем е приблизително 65 mL/kg. Общият кръвен обем на пациентката е 3900 mL (65 mL/kg x 60 kg).

- Нормалната концентрация на хемоглобина е 140 g/L. Дефицитът на хемоглобин на пациентката е 60 g/L, с общ дефицит 234 g (60 g/L x 3.9 L).

- Всеки грам хемоглобин съдържа 3.3 mg желязо. Общият железен дефицит на пациентката е 772 mg (234 g хемоглобин x 3.3 mg желязо).

- При концентрация на желязото 20 mg/mL, коригирането на железния дефицит на пациентката изисква 38.6 mL желязна сукроза. Тези изчисления не покриват възстановяването на депата от желязо.

- Железните запаси при здрава небременна жена са от порядъка на 5 mg/kg.

### 13.2.2. Кортикостероидно лечение на желязо-дефицитна анемия

Кортикостероидите се препоръчват за лечение предимно на хипо- до апластични и на автоимунни хемолитични анемии, но у нас д-р Д. Димитров изследва бременни пациентки с желязо-дефицитна анемия и таласемия, за лечението на които използва кортикостероиди с добър ефект [5].

Кортикостероиди се прилагат обикновено като начална доза от 1.0–1.5 mg/kg дневно за 1-3 седмици, докато хемоглобина достигне стойности над 100 g/L. Отговор се проявява обикновено през втората седмица от лечението, поради което липсващо или минимално подобрене през третата седмица означава, че терапията с кортикостероиди е неефективна. След достигане на желаната концентрация на хемоглобина, дозата на кортикостероида се намалява постепенно с 10-15 mg седмично до дневна доза 20-30 mg, след което с 5 mg на всеки 1-2 седмици до доза 15 mg, и най-накрая с 2,5 mg на всеки две седмици до спиране на лечението. Някои автори считат, че терапията с кортикостероиди трябва да се спре с по-бързо намаляване на дозите, докато според други ефектът от лечението е траен, ако кортикостероидът се прилага в доза от порядъка на 10 mg дневно за 3-4 месеца. Пациентки, получаващи ниски дози кортикостероиди за > 6 месеца имат по-малък риск от възстановяване на анемичното състояние и по-продължителна ремисия. Пациентки с бърза хемолиза и тежка анемия [123] изискват интравенозно приложение на метилпреднизолон в дози 100-200 mg дневно за 10-14 дни или 250-1000 mg дневно за 1-3 дни. Задължително е допълнително приложение на бисфосфонати, вит. D, калций, фолиева киселина. Терапията с кортикостероиди води до отговор при 70-85 % от пациентките, около 50 % изискват поддържащи дози, а приблизително 20-30 % се нужаят от друг вид лечение.

### **13.2.3. Лечение на желязо-дефицитна анемия с еритропоетин**

Провеждани са проучвания [10] за оценка ефективността от комбинирано лечение на умерена и тежка по степен желязо-дефицитна анемия с човешки рекомбинантен еритропоетин и парентерално желязо [189, 282]. Включените пациентки са лекувани без резултат с желязни препарати за 8 седмици. Предложена е терапия със 150 IU/kg човешки рекомбинантен еритропоетин подкожно три пъти седмично и 100 mg парентерално желязо дневно за общо 4 седмици. Хемоглобинът нараства средно с 30 g/l за 2 седмици [282]. Страничните ефекти са минимални до липсващи. Този вид

комбинирано лечение може да бъде алтернатива на хемотрансфузиите при умерена и тежка степен на анемия [230, 243] или при случаите на рефрактерна на желязо-заместителна терапия желязо-дефицитна анемия [63]. Не се препоръчва при пациентки със съпътстващи хипертензивни състояния.

#### 13.2.4. Хемотрансфузии по време на бременността и раждането

Хемотрансфузии се препоръчват при стойности на хемоглобина  $< 70 \text{ g/l}$ , а според някои автори само след 36 гестационна седмица [171, 193, 231]. Прилагат се при остра кръвозагуба, при пациентки, на които предстои оперативно родоразрешение чрез Цезарово сечение [212] (абрупцио на плацентата, предлежаща плацента), при хемодинамично нестабилни пациентки, т.е. при налична спешност [204]. Те не се прилагат рутинно за лечение на желязо-дефицитна анемия [283], поради риска от сериозни странични ефекти (инфекциозни заболявания като хепатит, СПИН, трансфузионни реакции) и по-голямата цена [14, 68, 113, 220].

Един сак еритроцитен концентрат с обем 300 ml съдържа приблизително 200 ml еритроцити и 200 mg хемово желязо. Трансфузията на един сак ще повиши хемоглобина с 10 g/l, а хематокритът с 3 % [193, 227].

## II.14. Таласемии

### 14.1. Определение

Таласемииите са хетерогенна група генетични нарушения, характеризиращи се с липса или намален синтез на един от типовете вериги на глобина, което довежда до хронично хемолитично състояние или анемия [16].

Табл. 9. Хемоглобин- типове и процентно разпределение- норма.

| Тип хемоглобин            | Новородени  | Възрастни |
|---------------------------|-------------|-----------|
| HbA1 ( $\alpha, \beta$ )  | 20 - 40 %   | 95 - 97 % |
| HbA2 ( $\alpha, \delta$ ) | 0.5 - 1.5 % | 2 - 4 %   |
| HbF ( $\alpha, \gamma$ )  | 60 - 80 %   | 1- 2 %    |

## 14.2. Класификация на таласемичните синдроми

В зависимост от вида на засегнатата верига на глобина, се различават няколко таласемични синдроми, от които най-често срещани са  $\alpha$ - и  $\beta$ -таласемия. При намалена или липсваща синтеза на  $\alpha$ -глобинови вериги се развива  $\alpha$ -таласемия, а на  $\beta$ -вериги -  $\beta$ -таласемия [41].

### 14.2.1. $\alpha$ -Таласемии

Пациентка с намалена или липсваща синтеза на една или две  $\alpha$ -глобинови вериги е носител на гена за  $\alpha$ -таласемия - не се наблюдава клинично изявена анемия. Намалената или липсваща синтеза на три  $\alpha$ -вериги се означава като HbH, а на четири - като HbBart's [104].

Табл. 10. Видове  $\alpha$ -таласемии

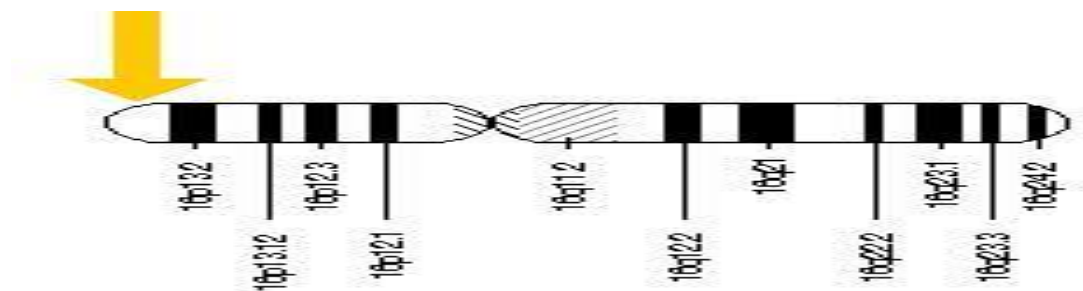
| Класификация               | Гени | Генотип                                 |
|----------------------------|------|---|
| Норма                      | 4    | $\alpha\alpha / \alpha\alpha$           |
| Тих носител                | 3    | $\alpha\alpha / -\alpha$                |
| Носител                    | 2    | $\alpha\alpha / --$ $\alpha- / \alpha-$ |
| HbH                        | 1    | $\alpha- / --$                          |
| HbBart's / Hydrops fetalis | 0    | $-- / --$                               |

HbH- синдромът се изразява с различни по тежест хронична хемолитична анемия, индиректна билирубинемия, повишени нива на ензима лактат дехидрогеназа. Могат да се наблюдават хепато- и спленомегалия, нарушения в развитието на костите и някои метаболитни процеси, дължащи се на нарушена хемопоеза. Най-често във втората-третата декада на живота се налага спленектомия. Пациентите с HbH са зависими от хемотрансфузии. На хемотрансфузиите и повишената абсорбция на желязо се дължи наблюдаваното понякога желязно свръхнатрупване с увреда на различни органи и системи [193].

При наличие на HbBart's смърт настъпва още по време на вътреутробното развитие

или непосредствено след раждането, поради високостепенна конгестивна сърдечна недостатъчност, хепатомегалия и генерализиран асцит (hydrops fetalis) [267].

Отговорни за възникването на  $\alpha$ -таласемии са най-често делеции в гените HBA1 и HBA2, локализирани близо един до друг в хромозома 16p13.3 в локус, известен като  $\alpha$ -глобинов локус [138].



Фиг. 5.  $\alpha$ - Глобинов локус в късо рамо на хромозома 16

#### 14.2.2. $\beta$ -Таласемии

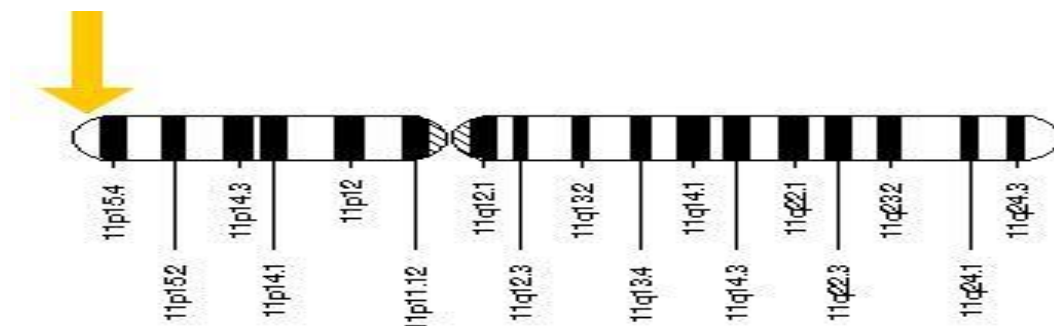
Пациентка с намалена или липсваща синтеза на една  $\beta$ -глобинова верига е носител на гена за  $\beta$ -таласемия [214]. Налице е безсимптомна анемия. При намаление на синтезата на двете или при намаление синтезата на едната и липсваща синтеза на другата  $\beta$ -глобинова верига се развива умерена степен на  $\beta$ -таласемия, с умерено изразена анемия [127]. Липсващата синтеза и на двете  $\beta$ -вериги на хемоглобина се означава като таласемия майор - анемията е тежка по степен и изисква чести хемотрансфузии [104].

Табл. 11. Видове  $\beta$ -таласемии

| Класификация                  | Генотип                                 | Клинична изява          |
|-------------------------------|---|-------------------------|
| $\beta$ -таласемия минор      | $\beta / \beta^+$ $\beta / \beta^0$     | Безсимптомна анемия     |
| $\beta$ -таласемия интермедия | $\beta^+ / \beta^0$ $\beta^+ / \beta^+$ | Умерено изразена анемия |
| $\beta$ -таласемия майор      | $\beta^0 / \beta^0$                     | Тежка анемия            |

Генът HBB е отговорен за синтезата на  $\beta$ -глобиновата верига на хемоглобина и е

локализиран на хромозома 11p15.5. Над 250 мутации в този ген са отговорни за възникването на различни таласемични синдроми [138].



Фиг. 6.  $\beta$ - Глобинов локус в късо рамо на хромозома 11

### 14.3. Клинична картина при наличие на таласемия

Пациентите с хетерозиготни форми на таласемия рядко проявяват клинични симптоми извън бременността. Анемия обикновено се изясвява при бременност [51].

Хетерозиготната  $\beta$ -таласемия (таласемия минор) е най-често срещаната форма на таласемия у нас - пациентките имат лека степен на микроцитна, хипохромна анемия, обикновено серумното желязо е нормално [236], има умерена ретикулоцитоза и горнограничен билирубин. Винаги е увеличен хемоглобин  $A_2$  (над 4 %) и понякога хемоглобин F (2 % до 5 %) [196].

$\beta$ -таласемия минор не повлиява по негативен начин протичането и изхода на бременността, както и състоянието на плода и новороденото [186, 198, 216, 269].

Хетерозиготната  $\alpha$ -таласемия трудно се отдиференцира чрез лабораторни показатели, тъй като засегнатите вериги присъстват в молекулата на всички видове хемоглобин [267].

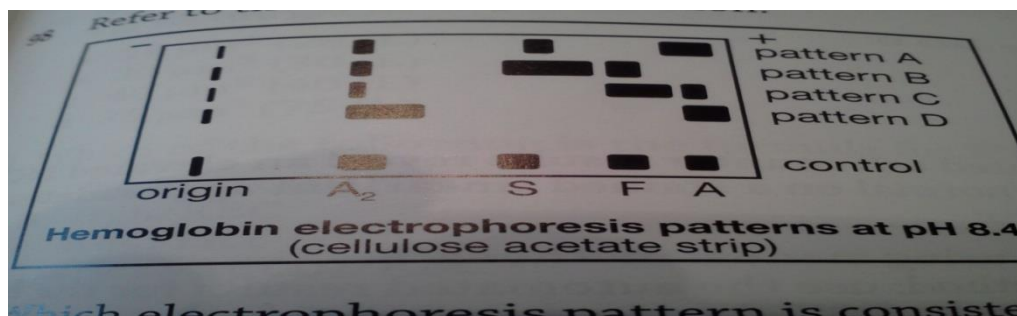
Хомозиготната  $\beta$ -таласемия (таласемия майор) се изясвява след 6-месечна възраст, най-късно до втората година от живота, с анемия, спленомегалия, деформация на лицевия череп (поради хиперплазия на костния мозък в образуващите го кости), значително изоставане в растежа, хипогонадотропен хипогонадизъм [242]. Анемията е

тежка, индиректният билирубин и серумното желязо са повишени, хемоглобин F е увеличен до 90 %, а хемоглобин A<sub>1</sub> е много нисък или липсващ [186, 196]. Понякога се налага спленектомия, за да се намалят изискванията на организма от хемотрансфузии [193], свързани с тях излишък от желязо и екстремедуларната хемопоеза. Спленектомията се налага, когато годишните трансфузионни изисквания са по-големи от 200-220 ml еритроцити/kg и стойността на хематокрита е над 70 %. Тази операция се извършва след 6-7 годишна възраст. За да се избегне сепсис след спленектомията, децата се ваксинират срещу *Pneumococcus species*, *Meningococcus species* и *Haemophilus influenzae*, на фона на профилактика с пеницилинови антибиотици.

#### 14.4. Диагноза и пренатална диагностика при таласемия

„Златен стандарт” при поставяне на диагноза „таласемия” е електрофоретично изследване за определяне съотношението на типовете хемоглобин [12, 27, 268].

На фигура 7 е представен електрофоретичен модел на различни типове хемоглобин при рН 8.4:



Фиг. 7. Електрофоретични модели за определяне на типове хемоглобин при рН 8.4

Пренатална диагностика (ДНК-анализ на клетки, взети чрез хорион-биопсия или амниоцентеза) за таласемични синдроми [15, 76, 139] трябва да се предлага на всяка двойка с:

- предходно раждане на дете с таласемия
- определена етническа принадлежност (Южна Азия, Африка, Средиземноморски

регион) [148, 256]

- фамилна анамнеза за таласемия
- необяснена до момента анемия
- липса на рискови фактори за хемоглобинопатии, но при  $MCV \leq 80$  fL,  $MCH \leq 27$  pg и нормални стойности на феритин ( $> 30$   $\mu$ g/L) [196]

#### **14.5. Метаболизъм на желязо при таласемии и сърповидно-клетъчна болест**

Пациентки с тежка форма на таласемия изискват хемотрансфузии, съчетани с приложение на желязни хелатори, с цел предпазване от свръхнатрупване на желязо. Пациентки с междинна форма на  $\beta$ -таласемия не се нуждаят от чести хемотрансфузии, но при тях може да има увеличени нива на желязо, дължащи се на неефективна еритропоеза и хипоксия, поради намаление нивата на хепсидин [174]. Понижената хепсидинова концентрация индуцира приблизително 3 до 4 пъти по-висока от нормалната гастроинтестинална абсорбция на желязо. При хемотрансфузиране на таласемички нивата на хепсидин в урина се увеличават, вероятно поради потискане на еритропоезата.

При продължаващо натрупване на желязо, капацитетът на трансферина за свързване на този есенциален елемент, се изчерпва. Това води до увеличаване фракцията на нетрансфериново желязо, което резултира в натрупване на свободни радикали. Желязното свръхнатрупване при таласемии е отговорно за увредата на различни тъкани и органи, най-често черен дроб [289], сърце и ендокринни жлези [151, 242, 266]. Това е причина приложението на хелатори на желязо да е основна линия при лечението на умерените и тежки степени на таласемия [175].

Метаболизмът на желязо при пациентки със сърповидно-клетъчна анемия се различава значително от този при таласемия. Сърповидно-клетъчната анемия е наследствено обусловено нарушение на хемоглобиновата синтеза, характеризиращо се с хемолитична анемия, усилена еритропоеза и хронично възпаление с ендотелна активация и увеличена адхезия на еритроцити и левкоцити [260]. При нетрансфузирани пациентки със сърповидно-клетъчна анемия не се наблюдава свръхнатрупване на желязо. Възможна е поява на желязен дефицит, вероятно свързан с вътресъдова хемолитична и ексцесивна загуба на желязо с урината. По-висока е честотата на абортите и

предтерминните раждания [46, 254, 287]. Някои форми на сърповидно-клетъчна анемия са свързани с по-слабо проявена хемолиза, повишени хемоглобинови нива, ниски стойности на лактат дехидрогеназа, билирубин и аргиназа. В тези случаи се наблюдават вазооклузивни болкови кризи [252] и остеонекроза. При други форми на сърповидно-клетъчна анемия хемолізата е силно изразена, нивата на хемоглобин са ниски, а на лактат дехидрогеназа, билирубин и аргиназа - високи. Наблюдават се пулмонална хипертония и сърдечни инфаркти [29]. При пациентки със сърповидно-клетъчна анемия хроничните трансфузии намаляват процентът на сърповидните еритроцити под 30 %, понижават вътресъдовата хемолиза и инфарктите в слезката [133, 252].

#### **14.6. Лечение на таласемията през бременността**

Лечението на таласемия майор по време на бременност е чрез фолиева киселина, поради увеличената утилизация и високия еритроцитен търновър [170].

Хемотрансфузии с обезлевоцитен еритроцитен концентрат на 2-5 седмици се налагат само при хомозиготните форми, като се цели поддържане на хемоглобина над 90 g/l [60]. Поради риск от развитието на вторична хемохроматоза с увреждане на паренхимни органи е задължително лечение с хелатори на желязото [117]. В миналото се е наблюдавала смъртност на пациентките преди 20 годишна възраст от чернодробна и сърдечна недостатъчност, инфекции и аритмии, поради свръхнатрупване на желязо основно в черния дроб и сърцето. Затова изключителен напредък в терапията на голямата форма на таласемия е въвеждането в практиката на хелаторното лечение [42, 245]. Първоначално то се е провеждало чрез продължителни (8-12-часови) подкожни инфузии на Desferrioxamin (DFO) [208], 5-7 дни седмично, трудно поносими от пациентките. Понастоящем се прилагат ежедневно перорални хелатори (Deferiprone, Deferasirox) [209]. Пероралното хелаторно лечение значително повишава продължителността на живот на пациентките с таласемия майор. Това поставя въпросът за репродукция на тези пациентки. Някои от тях могат да забременеят спонтанно и да изнесат бременността до термин [198, 256]. При други се извършват IVF-процедури. При всички случаи е необходима консултация с ендокринолог [266], хепатолог и кардиолог. Пациентките с таласемия майор, решили да забременеят,

трябва да бъдат уведомени за вероятността за унаследяване на състоянието. По време на бременността се налага спиране на хелаторната терапия (до 7-8 дни след раждането), прием на фолиева киселина - 3 x 2 таблетки дневно и извършване на хемотрансфузии-по 1 сак еритроцитен концентрат на 10 дни [170]. Бременните пациентки с много тежко желязно свръхнатрупване или сериозни сърдечни усложнения са били лекувани с ниски дози DFO- 20-30 mg/kg т.м. дневно – в по-късните етапи на бременността, без никакви странични реакции.

## **II.15. Анемии при хронично възпаление**

### **15.1. Етиопатогенеза**

Повечето анемии при хронично възпаление възникват в резултат на хронична инфекция или неоплазия. Точният механизъм не е напълно изяснен [244, 285]. Счита се, че при възпалителния процес се освобождават цитокини от ретикуло-ендотелната система, основно интерлевкин-6 (IL-6) [178]. В резултат черният дроб произвежда големи количества хепсидин, който намалява абсорбцията на желязо от ентероцитите и блокира освобождаването на желязо от депата чрез разграждането на феропортин-основен рецептор за хепсидин и белтъчен канал за изнасяне на желязо от клетките. [21, 69, 100] Цитокините вероятно директно потискат еритропоезата чрез намаляване на възможността костният мозък да отговори на еритропоетин.

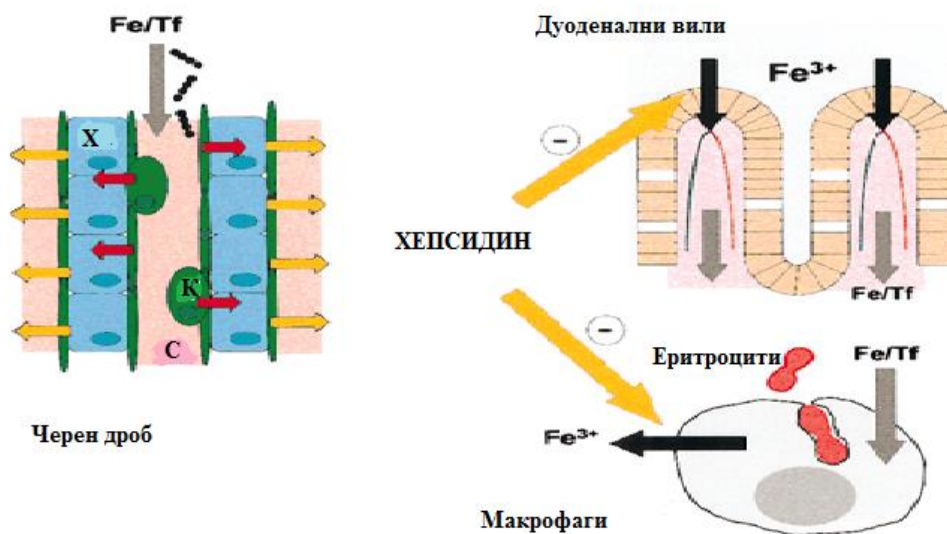
Основните патогенетични механизми на анемия при хронично заболяване са [199, 280, 285]:

- нарушена пролиферация и диференциация на еритроидни прекурсори
- намален отговор към еритропоетин
- намалена преживяемост на еритроцити
- засилен трансмембранен интрацелуларен железен инфлукс (активиран диметален транспортер 1) и дефектен експорт (супресия на феропортин), с резултат натрупване на желязо в макрофагите [177]

Табл. 12. Хронични състояния, водещи до анемия

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Инфекции</b>               | Пиелонефрити [219], хепатити, СПИН [249], туберкулоза, остеомиелит, ендокардит, белодробен абсцес |
| <b>Паразитози</b>             | Малария, аскаридоза, шистозомиаза   |
| <b>Хронични заболявания</b>   | Диабет [183], затлъстяване  |
| <b>Автоимунни заболявания</b> | Ревматоиден артрит, системен лупус еритематодес, болест на Крон, улцеративен колит                |
| <b>Малигнени заболявания</b>  | Карцинома, саркома, лимфома, миелома  |

Пациентките с анемия при хронично възпаление са с достатъчни запаси от желязо [284] под формата на хемосидерин и феритин, но е нарушен процесът на освобождаване на желязо от моноцито-макрофагналната система [97, 280].



Фиг. 8. Метаболизъм на желязо при анемия при хронично заболяване [294]

*Синусоидите на черния дроб (С, розово) свързват ендотелните (зелено) и Купферовите (К, зелено) клетки. При наличие на възпалителен процес или високо съдържание на желязо се освобождават основно интерлевкини (червени стрелки), които индуцират синтеза и секрецията на хепсидин (жълти стрелки) от хепатоцитите (Х, синьо). Хепсидинът (големи жълти стрелки) потиска абсорбцията на желязо от дуоденума и освобождаването му от ММС (моноцито-макрофагеалната система).*

## **15.2. Клинична картина и лабораторни промени при анемия при хронично заболяване**

От анамнезата обикновено има данни за хронично заболяване или инфекция и клиниката се определя от симптомите на основното заболяване [253]. В около 75% от случаите анемията е нормоцитна, нормохромна, лека или умерена по степен-хемоглобинът е от 80 до 110 g/L, а хематокритът от 25 % до 33 % [221, 284].

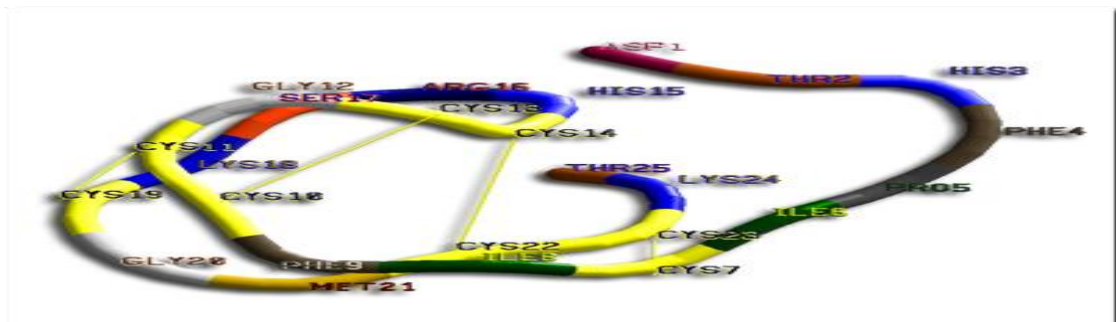
## **15.3. Диагноза**

Понякога анемията при хронично възпаление се съчетава с желязо-дефицитна анемия. От голямо значение за лечението е диференциалната диагноза между анемия при хронично възпаление и такава, съчетана с желязо-дефицитна анемия [199, 283]. Като маркер може да се използва хепсидин, който в първия случай нараства, а във втория - намалява [24, 221].

Човешкият хепсидин се синтезира предимно от хепатоцитите като 25-аминокиселинен пептид, получен чрез посттранслационна модификация от 84-аминокиселинен пропептид - про-прехепсидин. За първи път е описан от три независими лаборатории като синтезиран в черния дроб компонент на вродения имунитет с антимикробна активност [122, 179]. Секретира се в кръвта. В урината се откриват две изоформи: хепсидин-20 и -22, които не присъстват в серума или са в много ниски концентрации при здрави бременни [37].

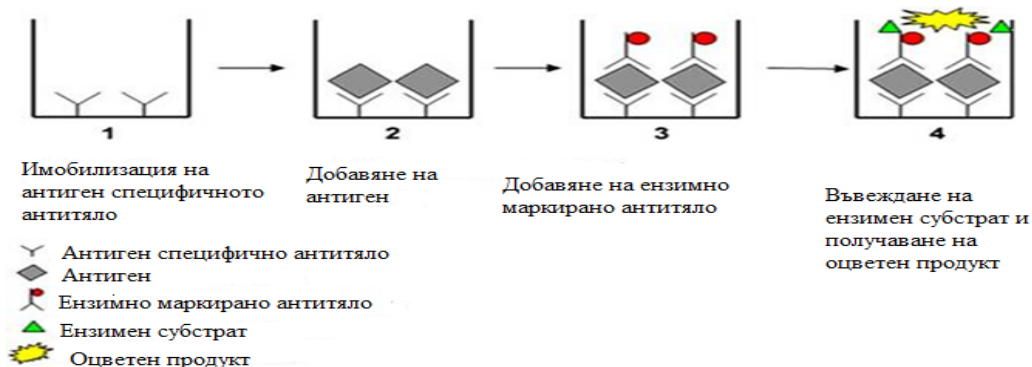
Според последни проучвания хепсидин се експресира и от бъбречни тубули, миокард, ретина, моноцити, неутрофили, алвеоли, мастни клетки, панкреас, но в много ниски концентрации. Повишената експресия обаче е израз на нарушени функции на тези клетки [280].

Генът за хепсидин при човек (HAMP) е разположен в 19q13.1 хромозома [280].



Фиг. 9. HAMP ген в дълго рамо на 19 хромозома.

Определянето на хепсидин става чрез мас-спектрометрия [31] или ELISA. Спектрофотометричното изследване е по-скъпо, но чрез него могат да се определят и трите изоформи на хепсидин [136]. ELISA-методите са по-достъпни. Използват се за определяне на хепсидин-25 в серума [47].



Фиг. 10. Схематично представяне на ELISA- метод

Все още референтните стойности на хепсидин при различни популационни групи, включително при бременни, подлежат на определяне [120]. Установени са денонощни колебания в стойностите на хепсидин [135], както и различия според гестационната възраст - хепсидинът е с по-високи стойности в първо, в сравнение с второ и трето тримесечие [8]. Високи нива на хепсидин и на IL-6 през второ тримесечие могат да

бъдат използвани като предиктор за предтерминно раждане, прееклампсия, плацентарно абрупцио и други акушерски усложнения [199]. Повишените стойности на хепсидин, феритин и IL-6 през трето тримесечие са показател за евентуални усложнения в неонаталния период [124].

#### **15.4. Диференциална диагноза между анемия при хронично заболяване, желязо-дефицитна анемия и съчетани състояния**

Диференциалната диагноза между анемия при хронично заболяване, желязо-дефицитна анемия и комбинирани между тях състояния се прави най-често чрез изследване на представените на таблица 13 показатели. През последните години се въвежда и един нов маркер, а именно хепсидин

Табл.13. Лабораторна диференциална диагноза на желязо-дефицитна анемия, анемия при хронично заболяване и съчетани състояния [37, 120]

| <b>СЕРУМ</b>                       | <b>АХЗ</b>            | <b>ЖДА</b>     | <b>АХЗ и ЖДА</b>       |
|------------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------|
| Желязо                             | Намалено              | Намалено       | Намалено               |
| Трансферин                         | Намален/ Нормален     | Увеличен       | Намален                |
| Сатурация на трансферин            | Намалена              | Намалена       | Намалена               |
| Феритин                            | Нормален/<br>Увеличен | Намален        | Намален/<br>Нормален   |
| Разтворими трансферинови рецептори | Нормални              | Увеличени      | Нормални/<br>Увеличени |
| Нива на цитокини                   | Увеличени             | Нормални       | Увеличени              |
| <b>Хепсидин</b>                    | <b>Увеличен</b>       | <b>Намален</b> | <b>Намален</b>         |

#### **15.5. Лечение на анемия при хронично заболяване**

Лечението на АХЗ и особено на комбинираните АХЗ и ЖДА е обект на интерес и редица проучвания. На таблица 14 са предложени най-често прилаганите линии на терапия до момента.

Табл. 14. Лечение при анемия при хронично заболяване и на съчетани с желязо-дефицитна анемия състояния [280, 285]

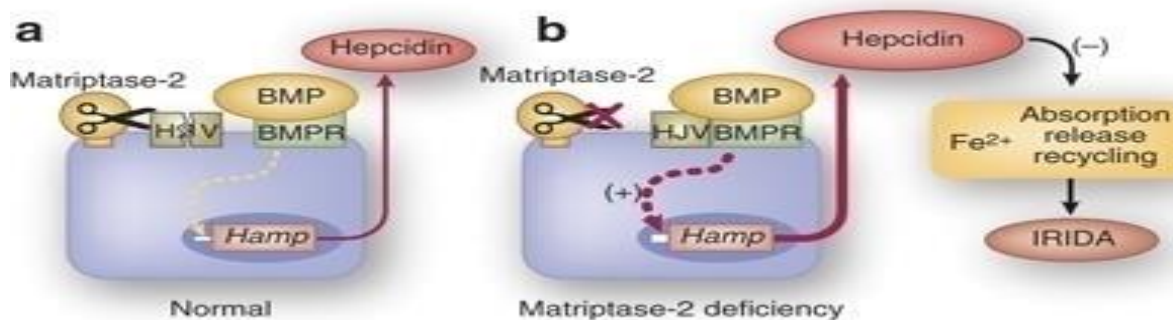
| ЛЕЧЕНИЕ                | АХЗ | АХЗ и ЖДА   |
|------------------------|-----|---|
| На подлежащата причина | Да  | Да  |
| Хемотрансфузия         | Да  | Да  |
| Железни препарати      | Не  | Да  |
| Еритропетични агенти   | Да  | Да, при пациенти, които не отговарят на желязо-заместително лечение |

Агонисти и антагонисти на хепсидин се разработват за лечение на състояния, свързани с натрупване и недостиг на желязо [257, 285].

Вземайки предвид централната роля на хепсидин в хомеостазата на желязо, възможно е да се допусне възможността за използването му като нова линия на лечение.

Въпреки че хепсидин не е използван за терапевтични цели понастоящем, има проведени няколко проучвания върху избрани групи пациенти [257]. Агонисти на хепсидин могат да бъдат използвани за профилактика натрупването на желязо при (не-) трансфузирани пациенти с  $\beta$ -таласемия. Антагонисти на хепсидин могат да бъдат прилагани при всички състояния, характеризиращи се с повишаване стойностите на хепсидин [273].

Пациетките, неотговарящи на лечение с желязо може да са с рядко срещаната желязо-дефицитна желязо-рефрактерна анемия (ЖДЖРА). Това е автозомно-рецесивно състояние, дължащо се на мутации в TMPRSS6 - ген, кодиращ сериновата протеаза матриптаза-2. Дефицитът на последната води до активиране на ген, кодиращ хепсидин и до увеличаване на последния [155, 239].



Фиг. 11. Регулация на хепсидин при желязо-дефицитна желязо-рефрактерна анемия

ЖДЖРА е хипохромна, микроцитна, неповлияваща се от перорални желязни препарати и частично отговаряща на парентерална терапия с желязо. Тя затруднява диференциалната диагноза и лечението на анемичните състояния по време на бременност [75, 98].

## II.16. Мегалобластни анемии

Дефицитът на фолиева киселина и/или вит. В 12 води до развитието на т. нар. мегалобластни, макроцитни анемии, свързани с нарушения в матурацията на ДНК и развитие на анемия [213]. Обикновено се развиват при многоплодни бременности, по-късно по време на бременността (след 20-28 гестационна седмица), внезапно през пуерпериума или до петия месец след раждането, при вземащи орални контрацептиви или антиепилептични средства [90,131].

Водец за развитие на мегалобластни анемии по време на бременност е дефицитът на фолати. Ако след раждането нивото на хемоглобина започва бързо да спада, на първо място трябва да се има предвид дефицит на фолиева киселина [160]. Последният не винаги е свързан с изразени хематологични промени по време на бременността. В тези случаи мегалобластна хемопоеза се подозира при липса на отговор на желязо-заместително лечение.

Дефицитът на вит. В 12 води до развитие на анемия за години и обуславя инфертилитет, поради което дължащите се на него мегалобластни анемии са редки по време на бременността [192]. По-чести са различни неврологични промени. Освен това дневните нужди от вит. В 12 са само 3.0  $\mu\text{g}$  и могат да се набавят с храната. Наличието

на автоимунна болест и анемия е подозрително за дефицит на вит. В 12. Последният може да се наблюдава при жени с гастректомия и илеална болест и резекция [272].

### **16.1. Ефекти на дефицита на фолати върху бременността и плода**

Наблюдават се повишена честота на аборти, абрупцио на плацентата, прееклампсия, предтерминни раждания, растежна ретардация, дефекти на невралната тръба [141, 168].

### **16.2. Критерии за поставяне на диагноза мегалобластна анемия**

Най-малко два от следните критерии трябва да присъстват за поставяне на диагнозата мегалобластна анемия: повече от 4 % полиморфни неутрофили с пет или повече лоба; ортохроматични макроцити с диаметър  $> 12 \mu\text{m}$ ; наличие на телца на Howell-Joll; ядрени еритроцити.

### **16.3. Лабораторна диагноза**

От пълната кръвна картина хемоглобиновата концентрация е обикновено  $< 100 \text{ g/l}$ ,  $\text{MCV} > 96 \text{ fl}$ ,  $\text{MCH} > 33 \text{ pg}$ , а  $\text{MCHC}$  е в норма. Налице са белези на макроцитна анемия [114]: хиперсегментация на неутрофили, неутропения и тромбоцитопения при кръвна натривка. Комбинацията между нисък серумен фолат  $< 3 \text{ mg/ml}$  и фолат в еритроцитите  $< 150 \text{ ng/ml}$  показва дефицит на фолиева киселина [67]. Ниво на вит. В 12  $< 90 \mu\text{g/l}$  и повишени стойности на метилмалониева киселина в серум са белези на дефицит на вит. В12. Налице са повишени серумна лактатдехидрогеназа и хомоцистеин. Тестът за супресия на деоксиуридин се използва за отдиференциране на дефицита на фолат от този на вит. В 12 [160].

### **16.4. Лечение на мегалобластните анемии през бременността**

Дефицитът на фолиева киселина включва перорален прием на 5 mg фолиева киселина дневно, продължаващо най-малко 4 седмици през пуерпериума. След 4-7 дни от терапията броят на ретикулоцитите се увеличава значително [192, 246].

Дефицитът на вит. В 12 се третира с интрамускулно приложение на 1000  $\mu\text{g}$

цианкобаламин за 6 седмици по схема. Последни проучвания показват, че пероралният прием на вит. В 12 във високи дози (1000 до 2000 µg дневно по схема) са също толкова ефективни, колкото и интрамускулното приложение, и по-добре толерирани от пациентките [20, 48].

### **II.17. Раждане при анемични пациентки**

При предтерминно раждане бетамиметици и кортикостероиди трябва да се прилагат с повишено внимание, поради риск от пулмонална едема. Може да се наложи дигитализация при сърдечен проблем, в случаи на тежка анемия.

Цели се вагинално раждане при пациентки с анемия. Препоръчва се антибиотична профилактика.

Воденото на първи период на раждането не се различава от това при пациентки без анемия. Втори период на раждането е с повишен кардиологичен риск и по-продължителен в сравнение със здрави пациентки. Активно водене на трети период на раждането се налага с изключение на случаите на много тежка анемия.

По време на раждане на анемични пациентки е възможна по-голяма кръвозагуба, която се толерира лошо [121]. Има повишен риск от кардиологичен проблем и пулмонален емболизъм, който е толкова по-висок, колкото по-тежка е анемията.

През пуерпериума желязната и фолатната терапия трябва да продължи поне три месеца [192]. Пуерперален сепсис, невъзможност за кърмене, субинволюция на матката, тромбоемболизъм са по-чести при анемичните пациентки в послеродовия период [45].

След раждането се препоръчва ефективен метод на контрацепция, за да се избегне забременяване през най-малко следващите две години, с цел възстановяване запасите от желязо.

### **III. Цел и задачи**

#### **1. Цел**

Целта на настоящия дисертационен труд е да се определи значението на различните видове анемии за протичането, изхода на бременността и развитието на плода; да се подобрят възможностите за диагностика, профилактика и лечение на анемичните състояния по време на бременност.

#### **2. Задачи**

- 2.1. Да се определи честотата на желязо-дефицитна анемия, таласемии, анемии при хронични заболявания и мегалобластни анемии по време на бременност.
- 2.2. Да се определят рисковите фактори за възникване на желязен дефицит и анемия.
- 2.3. Да се определи влиянието на най-често срещаните видове анемии върху протичането и изхода на бременността.
- 2.4. Да се определи влиянието на анемията върху развитието на плода.
- 2.5. Да се подобрят възможностите за диагноза и диференциална диагноза чрез въвеждане изследването на нов лабораторен маркер в серум - хепсидин.
- 2.6. Да се оценят предимствата и недостатъците на интермитентния пред ежедневния прием на желязо-съдържащи препарати за профилактика на желязо-дефицитна анемия.
- 2.7. Да се сравнят съвременните перорални и парентерални желязо-съдържащи препарати по ефективност и честота на страничните ефекти.

## **IV. Клиничен материал, методи на изследване и статистическа обработка на резултатите**

### **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 най-често определяните лабораторни 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 на УМБАЛ „Александровска”, София.

### **2. Методи на изследване**

#### **2.1. Информационни методи**

Серумните стойности на хепсидин са определени след попълване на информирано съгласие. Последното съдържа информация 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).

## **2.2. Анкетен метод**

Всички изследвани пациентки попълват предварително анкетна карта. Тя включва паспортна част; антропометрични данни; фамилна обремененост; минали и настоящи заболявания; акушерска анамнеза; 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.

## **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.

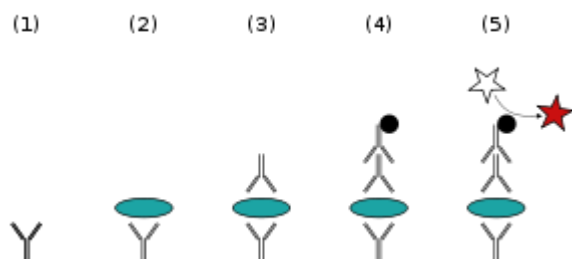
## **2.4. Имунологични методи**

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

Изпълнението на метода ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) 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 (чрез захващане от друго антитяло, специфично за същият антиген, в т.нар. „сандвич” ELISA) (фиг. 12). 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. 12. "Сандвич" ELISA

- (1) гнездото, 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 вторичното 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 градуса във фризер.

### 3. 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:

#### 3.1. Описателни методи

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

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

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

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

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

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

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

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

**3.5. Дисперсионен анализ** - проверка на хипотези за равенство между повече от две средни

3.5.1. ANOVA

3.5.2. Тест на Фишер

Хипотезите са научнообосновани 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.

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)

Табл. 15. Нулева и алтернативна хипотеза

| 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%)                   |

## V. Резултати и обсъждане

### V.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.). При изследваните пациентки са определени 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 %. Определени са серумните стойности на желязо (Fe) в  $\mu\text{mol/l}$ , феритин в  $\mu\text{g/l}$ , С-реактивен протеин (CRP) в  $\mu\text{g/l}$  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  $\alpha < 0.05$ ).

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 16 е представена относителната честота на анемията по възраст:

Табл. 16. Честота на анемиите по възраст

| Възраст | Общ брой (N) | Анемия-честота (n ; %) | Hb (g/l)<br>Mean $\pm$ SD | Hct (%)<br>Mean $\pm$ SD | RDW (%)<br>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 ± 0.68 | 30.5 ± 0.87 | 16.1 ± 0.86 |
| <b>35-40</b>       | 66  | <b>21 (31.8)</b> | 103 ± 0.78  | 33.0 ± 0.89 | 15.6 ± 0.77 |
| > 40               | 14  | 4 (15.4)         | 104 ± 0.92  | 33.4 ± 0.93 | 15.2 ± 0.76 |
| <b>p &gt; 0.05</b> |     |                  |             |             |             |

Нашите резултати показват, че средната честота на анемията е 27.1 % (тя е по-висока от средната за Европа (25.1 %) и Америка (24.1 %) честоти [118, 181] и е по-ниска от средната за Африка (45.4 %) [17, 156] и Азия (34.7 %) честоти [26].

Най-висока (31.8 %) е честотата в проценти във възрастовата група 35-40 години, а най-ниска (23.9 %) - във възрастовата група 25-29 години. След статистическа обработка се установи, че възрастта няма статистически значима връзка с честотата на анемията ( $\alpha > 0.05$ ).

На таблица 17 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 (стойности на хемоглобин  $\leq 110 - 100$  g/l) степен на тежест на анемията:

Табл. 17. Честота на лека по степен анемия според гестационния срок

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

На таблица 18 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 (стойности на хемоглобина  $\leq 99 - 70$  g/l) степен на тежест на анемията:

Табл. 18. Честота на умерена по степен анемия според гестационния срок

| ХЕМОГЛОБИН $\leq 99-70$ g/l  |                   |                          |   |                                   |         |
|------------------------------|-------------------|--------------------------|---|-----------------------------------|---------|
| Тримесечие                   | Честота<br>n (%)  | Възраст<br>Mean $\pm$ SD | Гестационни<br>седмици<br>Mean $\pm$ SD | Hb (g/l)<br>Mean $\pm$ SD         | p value |
| Първо<br>(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><br>(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><br>(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    |

От таблици 17 и 18 се вижда, че 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.

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

По данни на СЗО за България (1990 - 2011 г.) 29.7 % от бременните са анемични, като преобладаващи са умерените степени на тежест. По наши данни преобладават леките степени на тежест на анемия (стойности на хемоглобин 109 - 100 g/l,  $\alpha < 0.01$ ).

Според стойностите на MCV или среден обем на еритроцитите анемиите се разделят на микро-, нормо- и макроцитни. Този показател е удобен в практиката за бързо ориентиране за морфологията на анемията. Микроцитните анемии са желязо-дефицитна и таласемии, нормоцитните - анемия при хронично заболяване, а макроцитните - мегалобластни, в резултат на дефицит на фолиева киселина и/или на вит. В 12.

Таблица 19 отразява разпределението на анемиите по морфология (според стойностите на MCV):

Табл. 19. Честота на анемиите по морфология

| Морфологичен тип                    | Общ брой N (%)    | Желязо-дефицитна анемия n (%) | Таласемия n (%) | Анемия при хронично заболяване n (%) |
|-------------------------------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| Микроцитна (MCV < 80 fl)            | 85 (38.1)         | 28 (32.9)                     | 38 (44.7)       | 19 (22.4)                            |
| <b>Нормоцитна</b> (MCV < 80-100 fl) | <b>126 (56.5)</b> | <b>77 (61.1)</b>              | 5 (3.97)        | 44 (51.6)                            |
| Макроцитна (MCV >100 fl)            | 12 (5.4)          | 8 (66.7)                      | 0 (0.0)         | 4 (33.3)                             |
| <b>Общо N (%)</b>                   | 223 (100.00)      | <b>113 (50.7)</b>             | 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), от които най-голям е дялът (61.1 %) на 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 ориентировъчен маркер за морфологията на анемичното състояние, но само в съчетание с други показатели може да се използва за определяне и на етиологията на анемията.

## V.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 BMI (body mass index, телена маса в kg/ръст в m<sup>2</sup>) (таблица 20):

Табл. 20. Рискови фактори за възникване на желязо- дефицитна анемия.

|                                    |                  | Анемия<br>честота (%) | Crude OR<br>(95 % CI) | $\alpha$ value |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| Поредност на<br>бременността       | 1                | 50.0                  | 1                     | 0.067          |
|                                    | 2-5              | 59.3                  | 1.455                 | 0.049          |
|                                    | > 5              | 66.7                  | 2.000                 |                |
| Интервал<br>между<br>бременностите | < 2 години       | 58.3                  | 1                     | 0.043          |
|                                    | > 2 години       | 57.1                  | 0.952                 |                |
| Социален<br>статус                 | Нисък            | 62.5                  | 1                     | 0.035          |
|                                    | Среден           | 53.1                  | 0.680                 | 0.715          |
|                                    | Висок            | 71.4                  | 1.500                 |                |
| BMI                                | 18.5- 24 (норма) | 54.2                  | 0.476                 | 0.512          |
|                                    | > 28 (обезитет)  | 61.7                  | 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-висока ( $\alpha < 0.05$ ). Подобни резултати са получени и при други проучвания и се обясняват с краткото време за възстановяване на желязните запаси на организма [166, 180, 211].

Има статистически зависима връзка между ниския социален статус и честотата на анемията ( $\alpha < 0.05$ ), най-вероятно поради наличие на други рискови фактори, липса на проследяване на бременността и провеждане на профилактика на анемията [17, 156].

Не установихме статистически зависима връзка между телесното тегло и честотата на анемията ( $\alpha > 0.05$ ), въпреки че някои автори разглеждат обезитетът като хронично заболяване, водещо до анемия [112].

### V.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

Голям брой литературни източници съдържат противоречива информация относно влиянието на анемията върху протичането и изхода на бременността [13, 18, 78, 99, 241]. Две са важните гледни точки за оценка на тази зависимост: **гестационната възраст**, когато са определени стойностите на хемоглобин и **степеня на анемия**. Стойностите на хемоглобин и хематокрит започват да се понижават едновременно с увеличението на плазменния 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 желязни запаси преди забременяване и в ранните срокове на бременността са свързани с по-висока честота на предтерминно раждане [247].

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 раждането и срока на раждане. Леките степени на анемия при бременни, приемащи желязо-съдържащи препарати, не са свързани с предтерминно раждане (ПТР) [134].

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 [109].

Подобни резултати получихме в проучване за оценка влиянието на анемията върху изхода на бременността и телесното тегло на плода при раждане.

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

Всички бременни с желязен дефицит и желязо-дефицитна анемия приемат желязо-съдържащ препарат.

Табл. 21. Възраст и гестационна възраст (средни стойности) при изследваните бременни.

|  | Група 1<br>(с ЖДА) | Група 2<br>(с ЖД) | Група 3<br>(друг вид А) | Група 4<br>(контролна) |
|--|--------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|
| Брой (%)   | 25/ 382 (6.5)      | 123/ 382 (32.2)   | 45/ 382 (11.8)          | 189/ 382 (49.5)        |
| Възраст<br>(Mean±SD)                                   | 30.3 ± 5.9         | 29.7 ± 5.7        | 30.1 ± 6.3              | 30.8 ± 5.9             |
| Гестационни<br>седмици при<br>раждането<br>(Mean ± SD) | 38.6 ± 2.3         | 38.9 ± 1.9        | 38.7 ± 1.8              | 38.7 ± 2.6             |
| < 37 г.с. (%)  | 2/ 25 (8)          | 7/ 123 (5.7)      | 2/ 45 (4.4)             | 18/ 189 (9.5)          |
| 37- 42 г.с.(%)   | 23/ 25 (92)        | 116/ 123 (94.3)   | 43/ 45 (95.6)           | 171/ 189 (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 ( $\alpha < 0.05$ ) (таблица 22):

Табл. 22. Статистическа връзка между изследваните групи ( $\alpha$  value < 0.05)

|                                   | Група 1/<br>Контрола | Група 2/<br>Контрола | Група 3/<br>Контрола | Групи 1, 2, 3/<br>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, прееклампися, постпартална хеморагия, пуерперална инфекция и субинволюция на матката в изследваните групи (таблица 23):

Табл. 23. Средни стойности на хемоглобин при раждането и честота на акушерски усложнения (n/ %)

|                           | Група 1<br>(с ЖДА) | Група 2<br>(с ЖД) | Група 3<br>(друг вид А) | Група 4<br>(контролна) |
|---------------------------|--------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|
| Hb g/l<br>(Mean $\pm$ SD) | 109 $\pm$ 11       | 121 $\pm$ 12      | 113 $\pm$ 9             | 125 $\pm$ 9            |
| Абрупцио на плацента      | 0/25 (0.0)         | 1/123 (0.8)       | 0/45 (0.0)              | 1/189 (0.5)            |
| Абнормна плацентация      | 2/25 (8.0)         | 4/123 (3.3)       | 0/45 (0.0)              | 2/189 (1.1)            |
| Прееклампися              | 0/25 (0.0)         | 1/123 (0.8)       | 3/45 (6.7)              | 4/189 (2.1)            |
| Постпартална хеморагия    | 1/25 (4.0)         | 9/123 (7.3)       | 3/45 (6.7)              | 31/189 (16.4)          |
| Пуерперална инфекция      | 0/25 (0.0)         | 7/123 (5.7)       | 6/45 (13.3)             | 21/189 (11.1)          |
| Субинволюция на матката   | 1/25 (4.0)         | 3/123 (2.4)       | 0/45 (0.0)              | 2/189 (1.1)            |

Табл. 24. Статистическа връзка между изследваните групи ( $\alpha$  value < 0.05)

|                         | Група 1/<br>Контрола | Група 2/<br>Контрола | Група 3/<br>Контрола | Групи 1, 2, 3/<br>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                          |
| Субинволуция на матката | 0.312                | 0.386                | 1                    | 0.685                      |

\* Пуерпералната инфекция включва уринарна инфекция, ранева инфекция, мастит, ендометрит, тромбофлебит, 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 % (в 8.8 % - лека и в 0.9 % - умерена анемия). Въпреки желязо-заместителното лечение на анемичните бременни, значително по-ниски нива на хемоглобин се установяват при тези жени преди раждането ( $\alpha = 0.001$ ). Статистически значима разлика се наблюдава в стойностите на хемоглобин преди раждането и между групата с намалени желязни запаси и контролната група ( $\alpha = 0.005$ ).

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 е леката анемия. 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. 25. Влияние на стойностите на хемоглобин върху теглото на плода и срока на раждане

|   | Група 1<br>(с ЖДА) | Група 2<br>(с ЖД) | Група 3<br>(друг вид А) | Група 4<br>(контролна) |
|---|--------------------|-------------------|-------------------------|------------------------|
| Гестационна<br>възраст при<br>раждане<br><b>Mean ± SD</b> | 38.6 ± 2.3         | 38.9 ± 1.9        | 38.7 ± 1.8              | 38.7 ± 2.6             |
| Тегло на плода<br>при раждане<br><b>Mean ± SD</b>         | 3412 ± 605         | 3369 ± 625        | 3218 ± 546              | 3299 ± 687             |
| Ниско тегло<br>при раждане<br><b>n/ %</b>                 | 2/ 25 (8.0)        | 7/ 123 (5.7)      | 3/ 45 (6.7)             | 14/ 189 (7.4)          |
| Макрозомия<br><b>n/ %</b>                                 | 4/ 25 (16.0)       | 14/ 123 (11.4)    | 0/ 45 (0.0)             | 19/ 189 (10.1)         |
| Мекониално<br>оцветени ОВ<br><b>n/ %</b>                  | 3/ 25 (12.0)       | 1/ 123 (0.8)      | 3/ 45 (6.7)             | 15/ 189 (7.9)          |
| ПТР<br><b>n/ %</b>  | 2/ 25 (8.0)        | 7/ 123 (5.7)      | 2/ 45 (4.4)             | 18/ 189 (9.5)          |
| ППОМ<br><b>n/ %</b>                                       | 1/ 25 (4.0)        | 2/123 (1.6)       | 0/ 45 (0.0)             | 7/ 189 (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 (11/193) срещу 9.5 % (18/189) от контролната група пациентки; предтерминно пукнат околоплоден мехур - при 1.6 % (3/193) срещу 3.7 % (7/189) съответно, ниско тегло при раждането (< 2500 g) - при 6.2 % (12/193) срещу 7.4 % (14/189); макрозомия (> 4000 g) - при 9.3 % (18/193) срещу 10.1 % (19/189); мекониално оцветени околоплодни води - при 3.6 % (7/193) срещу 7.9 % (15/189).

Табл. 26. Статистическа връзка между изследваните групи ( $\alpha$  value < 0.05).

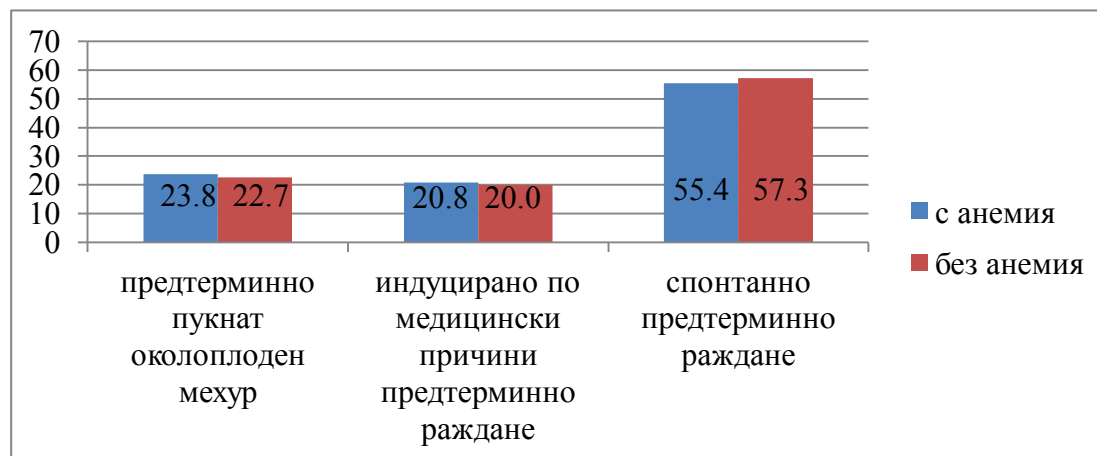
|                         | Група 1/<br>Контрола | Група 2/<br>Контрола | Група 3/<br>Контрола | Групи 1, 2, 3/<br>Контрола |
|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| Ниско тегло при раждане | 1                    | 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 мекониално оцветени околоплодни води и намалените запаси от желязо (1/123 неанемични срещу 14/189 бременни с намалени запаси от желязо) ( $\alpha = 0.006$ ).

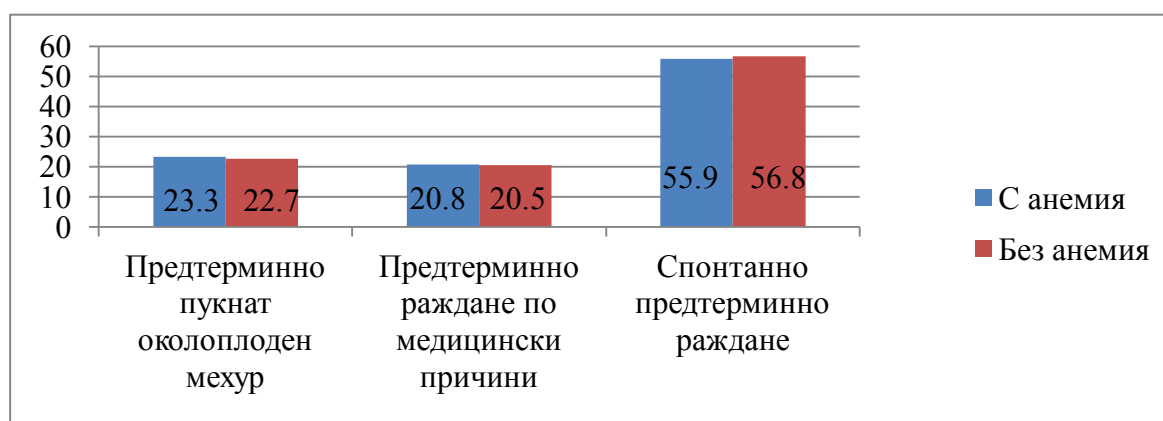
Няма статистически значима връзка между групите с ЖД, лека степен на А и контролната група по отношение на ниското тегло при раждане, макрозомията, предтерминното раждане и ППОМ.

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 13), между 34 и 36 г.с. (фигура 14), между 32 и 33 г.с. (фигура 15) и преди 32 г.с. (фигура 16):



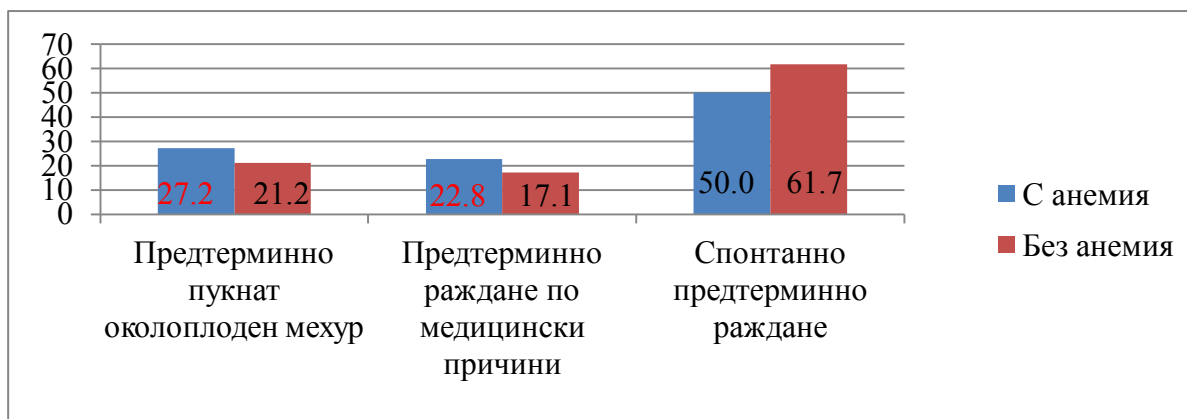
Фиг. 13. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР < 37 г.с.)



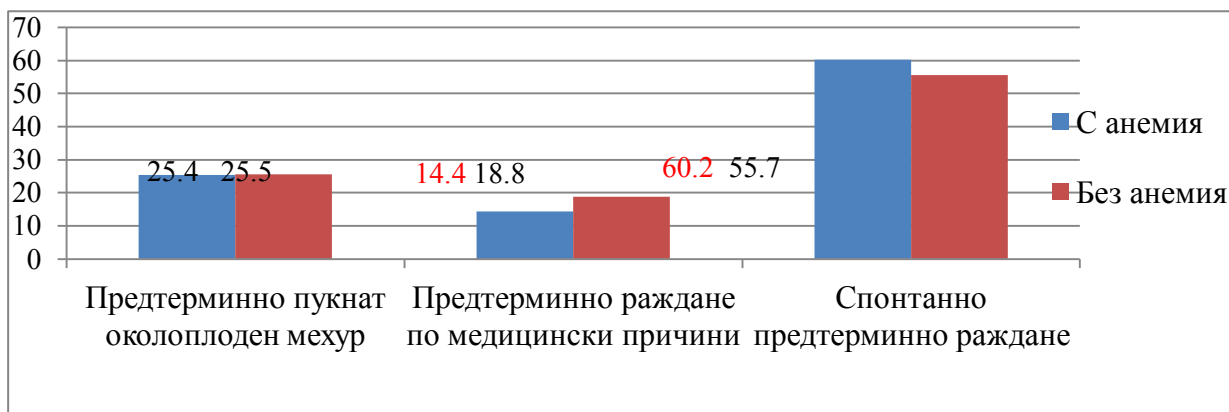
Фиг. 14. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР 34- 36 г.с.)

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 13 и 14 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. 15. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР 32- 33 г.с.)



Фиг. 16. Влияние на анемията върху изхода на бременността (% всички ПТР < 32 г.с.)

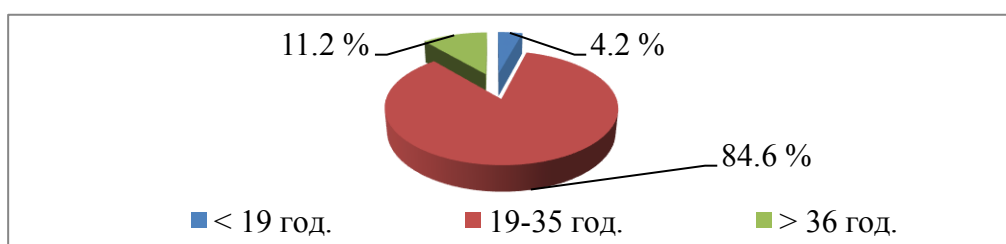
Статистически зависима връзка съществува между честотата на анемията и ППОМ и ПТР по медицински причини в 32-33 г.с., както и между честотата на анемията и ПТР в 32 г.с.

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 [18, 134, 241, 297].

#### V.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.

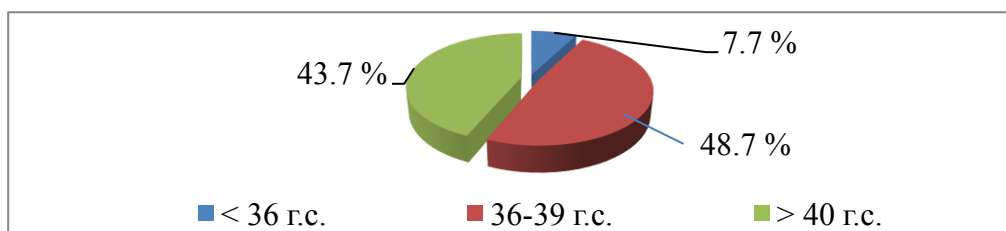
Пациентките с  $\beta$ -таласемия минор са разпределени в няколко групи според: възраст, срок на бременността към момента на раждане, брой на предходните бременности, тегло на новородените при раждане (фигура 17):



Фиг. 17. 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 год. (най-голям е броят на изследваните бременни в тази възрастова група). Няма статистически значима връзка между честотата на таласемията и възрастта на пациентките.

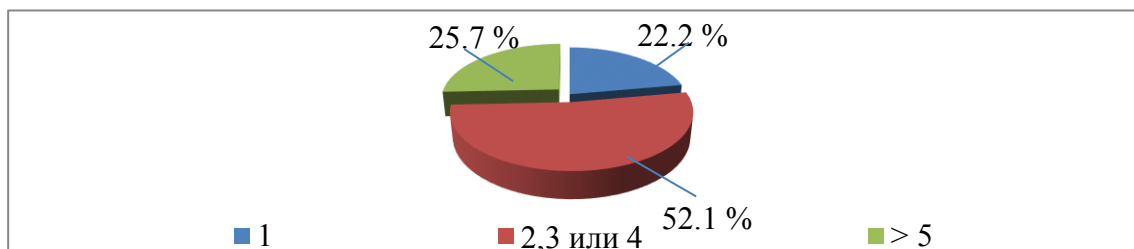
По отношение на гестационната възраст към момента на раждане преди 36 г.с. са родили 7.7 % от пациентките с таласемия, между 36 и 39 г.с. - 48.7 % от пациентките, а след 40 г.с. - 43.7 % (фигура 18):



Фиг.18. Разпределение на пациентките с  $\beta$ -таласемия минор по гестационна възраст към момента на раждане

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

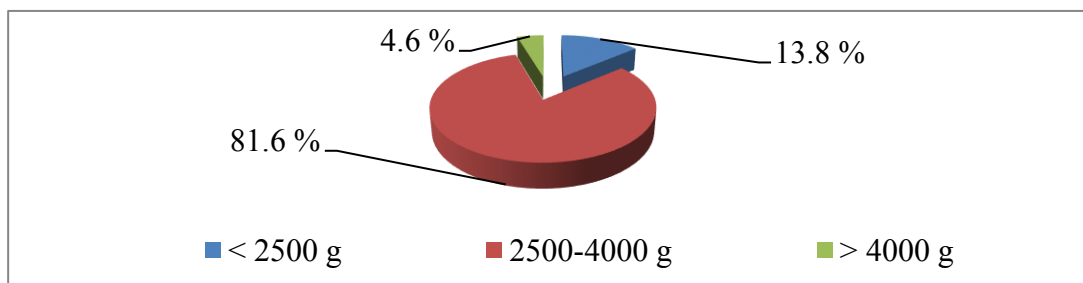
Процентът на таласемичките с 2,3 или 4 поредни бременности е 52.1 %, а на тези с 1 или > 5 е съответно 22.2 % и 25.7 % (фигура 19):



Фиг. 19. 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 20):



Фиг. 20. Разпределение на пациентките с  $\beta$ -таласемия минор според теглото на новородените при раждане

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 [214, 216, 269] съпътстват или усложняват бременността при пациентките с  $\beta$ -таласемия минор: прееклампсия, гестационен диабет, олиго- и полихидрамнион, предтерминно раждане, Цезарово сечение (таблици 27 и 28):

Табл. 27. 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 $\alpha < 0.05$ ) |
|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| Предидно 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 ( $\alpha < 0.001$ ) и предидно Цезарово сечение ( $\alpha = 0.035$ ).

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

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. 28. 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 $\alpha < 0.05$ ) |
|------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---|
| 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.<br>< 7 | 3.9 % | 4.5 % | 0.66 |
| Апгар на 5та мин.<br>< 7 | 1.2 % | 0.6 % | 0.26 |
| Перинатална<br>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 ( $\alpha > 0.05$ ).

Подобни резултати получават *Sedigheh u Sheiner u съмп.* Sheiner и сътр. [236] 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;  $\alpha = 0.021$ ). 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 съмп.* 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 ( $\alpha < 0.001$ ) и Цезарово сечение ( $\alpha = 0.001$ ) от контролната група. Няма статистически значима разлика по отношение на Апгар скор на 1ва и 5та мин. ( $\alpha = 0.25$ ), интраутеринна ретардация ( $\alpha = 0.073$ ), гестационен диабет ( $\alpha = 0.443$ ) и преекламписия ( $\alpha = 0.166$ ) 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.

## **V.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 [173]. Някои автори считат, че лечението с желязни препарати също генерира вредни оксидативни радикали [261, 262]. Според *Allen и сътр.* оксидативният стрес, заедно с хипоксията и възпалението, оказва влияние върху срока на раждане [17].

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 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 степен на анемия; бременни в първо тримесечие, поради по-висока честота на гастроинтестиналните оплаквания.

За оценка влиянието на желязните препарати върху някои параметри на ПКК и биохимични маркери за желязен 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 4та седмица от началото на терапията.

Таблица 29 сравнява анемичните и неанемични бременни по отношение на някои демографските характеристики и лабораторни параметри преди лечението:

Табл. 29. Демографски характеристики и лабораторни параметри на изследваната и контролна група преди лечението

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

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

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

Установи се статистически значима разлика ( $\alpha < 0.001$ ) 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 ( $</> 1500 /\text{mm}^3$ ) [261, 262].

Таблица 30 сравнява анемичните и неанемични бременни по отношение на показателите за оксидативен стрес в периферна кръв преди лечението с желязни соли:

Табл. 30. Показатели за оксидативен стрес в периферна кръв на изследваната и контролна група преди лечението с желязни соли

| Параметри | Група с ЖДА<br>N= 50<br>Mean $\pm$ SD | Контролна група<br>N= 30<br>Mean $\pm$ SD | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha$ 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  |
| Plt:Ly    | 176.2 $\pm$ 85.70                     | 143.2 $\pm$ 39.53                         | 0.05  |
| Neu       | 5175 $\pm$ 2214                       | 4663 $\pm$ 1633                           | 0.276   |
| Neu:Ly    | 3.1 $\pm$ 1.1                         | 2.5 $\pm$ 0.8                             | 0.02  |

Не се установява статистически значима връзка ( $\alpha > 0.05$ ) 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 ( $\alpha = 0.05$ ) и Neu:Ly ( $\alpha = 0.02$ ). 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 31):

Табл. 31. Сравнение между групите анемични бременни след приложение на феро- и фери-сол на желязо по отношение изследваните лабораторни параметри

| Параметри         | След лечение с Fe <sup>2+</sup><br>N= 25/ Mean ± SD | След лечение с Fe <sup>3+</sup><br>N= 25/ Mean ± SD | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha$ value < 0.05 |
|-------------------|---|---|---|
| Hb (g/l)          | 116.6±0.35  | 114.5±1.34  | 0.31  |
| MCV (fl)          | 85.97±8.03  | 85.58±7.82  | 0.86  |
| Hct (%)           | 33.58±3.85  | 33.94±4.28  | 0.76  |
| RDW (%)           | 13.76±0.82  | 13.66±0.84  | 0.70  |
| S- Fe (µg/l)      | 8.172±3.186   | 8.164±3.332   | 0.99  |
| S- феритин (µg/l) | 58.63±10.09   | 57.22±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 подобрение в хематологичния и железен статус след лечение с феро- и фери-соли на желязото, получават и *Ortiz и съмп.* [187].

Няма статистическа значима връзка между групата, лекувана с феро-соли и групата, лекувана с фери-соли на желязото ( $\alpha > 0.05$ ). 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 32:

Табл. 32. 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><br>N= 25/ Mean ± SD | Група след лечение с Fe <sup>3+</sup><br>N= 25/ Mean ± SD | Статистическа значимост при $\alpha$ 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 ( $\alpha > 0.05$ ).

Таблицы 33, 34, 35 и 36 сравняват стойностите на периферните инфламаторни маркери преди и след лечението с феро- и фери-соли на желязото:

Табл. 33. Отношение Plt:Ly преди и след лечението с феро- и фери-соли на желязото

| Отношение<br>Plt:Ly | Лечение с Fe <sup>2+</sup> |               | Контролна група<br>N (%) | Лечение с Fe <sup>3+</sup> |               |
|---------------------|----------------------------|---------------|--------------------------|----------------------------|---------------|
|                     | Преди<br>N (%)             | След<br>N (%) |                          | Преди<br>N (%)             | След<br>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   |
| $\alpha$ value      | 0.002                      |               |                          | 0.02                       |               |

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

Табл. 34. Отношение Neu:Ly преди и след лечението с феро- и фери-соли на желязото

| Отношение<br>Neu:Ly | Лечение с Fe 2+   |               | Контролна<br>група | Лечение с Fe 3+   |               |
|---------------------|-------------------|---------------|--------------------|-------------------|---------------|
|                     | Преди<br>N (%)    | След<br>N (%) |                    | Преди<br>N (%)    | След<br>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    |
| $\alpha$ value      | <b>&lt; 0.001</b> |               |                    | <b>&lt; 0.001</b> |               |

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+ ( $\alpha < 0.001$ ).

Табл. 35. Стойности на MPV преди и след лечението с феро- и фери-соли на желязото

| Стойности на<br>MPV | Лечение с Fe 2+ |               | Контролна<br>група | Лечение с Fe 3+   |               |
|---------------------|-----------------|---------------|--------------------|-------------------|---------------|
|                     | Преди<br>N (%)  | След<br>N (%) |                    | Преди<br>N (%)    | След<br>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     |
| $\alpha$ value      | <b>0.002</b>    |               |                    | <b>&lt; 0.001</b> |               |

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

Табл. 36. 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<br>N (%) | Лечение с Fe 3+ |               |
|-------------------------------|-----------------|---------------|--------------------------|-----------------|---------------|
|                               | Преди<br>N (%)  | След<br>N (%) |                          | Преди<br>N (%)  | След<br>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    |
| $\alpha$ value                | 0.002           |               |                          | 0.004           |               |

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

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.

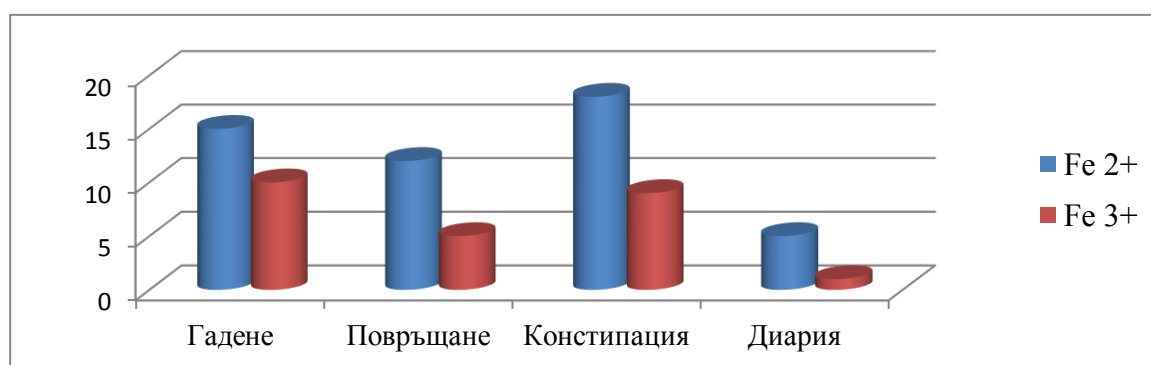
Според *Sanaa и сътр.* повишението на серумните стойности на феритин след лечение с железни соли най-вероятно е свързано с оксидативния стрес. Феритинът предпазва тъканите от увреда от свободните радикали като изолира нетрансферин свързаното желязо под формата на запаси. Наблюдава се и относително намаление 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, Neu:Ly, Plt:Ly, MPV и абсолютен брой на Ly могат да бъдат надеждни показатели за оценка на оксидативния стрес [262].

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 [225]. 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 [125].

За оценка на страничните ефекти на желязото сравнихме двете по-горе описани групи пациентки, приемащи съответно феро- и фери-соли на желязо (фигура 21):



Фиг. 21. 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 ( $\alpha < 0.05$ ). Подобни резултати получават и *Toblli и сътр.* [263].

Заключението, 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 при 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 [281]. Според редица проучвания седмичният прием на желязо се оказва по-ефективен и евтин от ежедневния [57, 195, 281, 292].

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 6 седмица от началото ѝ (табл. 37 и 38):

Табл. 37. Стойности на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин преди и след започване на профилактиката

| Mean<br>±SD    |       | Fe/<br>дневно<br>n= 50 | α value | Fe/ 3 x<br>седмично<br>n= 43 | α value | Fe/<br>седмично<br>n= 49 | α value |
|----------------|-------|------------------------|---------|------------------------------|---------|--------------------------|---------|
| Hb (g/l)       | Преди | 124.4<br>±0.99         | < 0.001 | 126.2<br>±0.78               | 0.541   | 125.3<br>±0.77           | < 0.001 |
|                | След  | 110.84±<br>0.82        |         | 140.3<br>±146.8              |         | 116.2<br>±0.82           |         |
| S-Fe<br>(µg/l) | Преди | 9.674<br>±3.431        | 0.948   | 9.421<br>±3.114              | 0.516   | 9.728<br>±3.165          | 0.942   |

|                         |       |                 |       |                 |       |                 |       |
|-------------------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|-----------------|-------|
|                         | След  | 9.714<br>±4.006 |       | 9.990<br>±5.333 |       | 9.657<br>±6.262 |       |
| S-<br>феритин<br>(µg/l) | Преди | 59.66<br>±45.32 | 0.005 | 58.82<br>±33.6  | 0.003 | 56.53<br>±33.33 | 0.002 |
|                         | След  | 39.90<br>±4.51  |       | 32.86<br>±32.78 |       | 37.87<br>±34.95 |       |

Таблица 37 показва статистически значима разлика ( $\alpha < 0.05$ ) 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 x седмично.

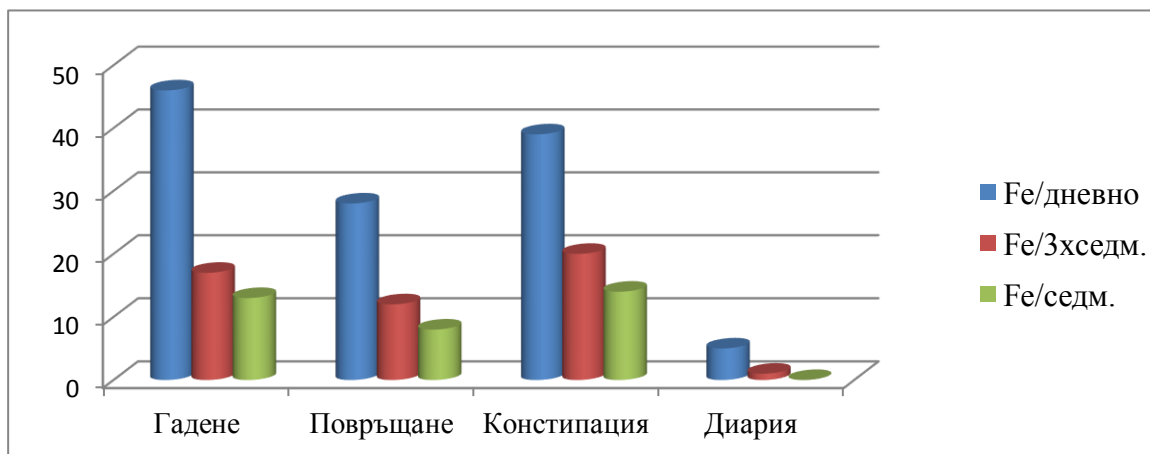
Не се установи статистически значима разлика ( $\alpha > 0.05$ ) в стойностите на серумно желязо в трите групи преди и 6 седмици след началото на профилактиката.

Табл. 38. Стойности на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин преди и след започване на профилактиката

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

Средните стойности на хемоглобин, серумно желязо и серумен феритин не показват статистически значима разлика ( $\alpha > 0.05$ ) 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 22):



Фиг. 22. Странични ефекти от страна на ГИТ при ежедневен и интермитентен прием на желязни препарати

Нашето проучване демонстрира три възможности за перорален прием на желязо-съдържащ препарат: ежедневно, 3 х 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 [195, 281].

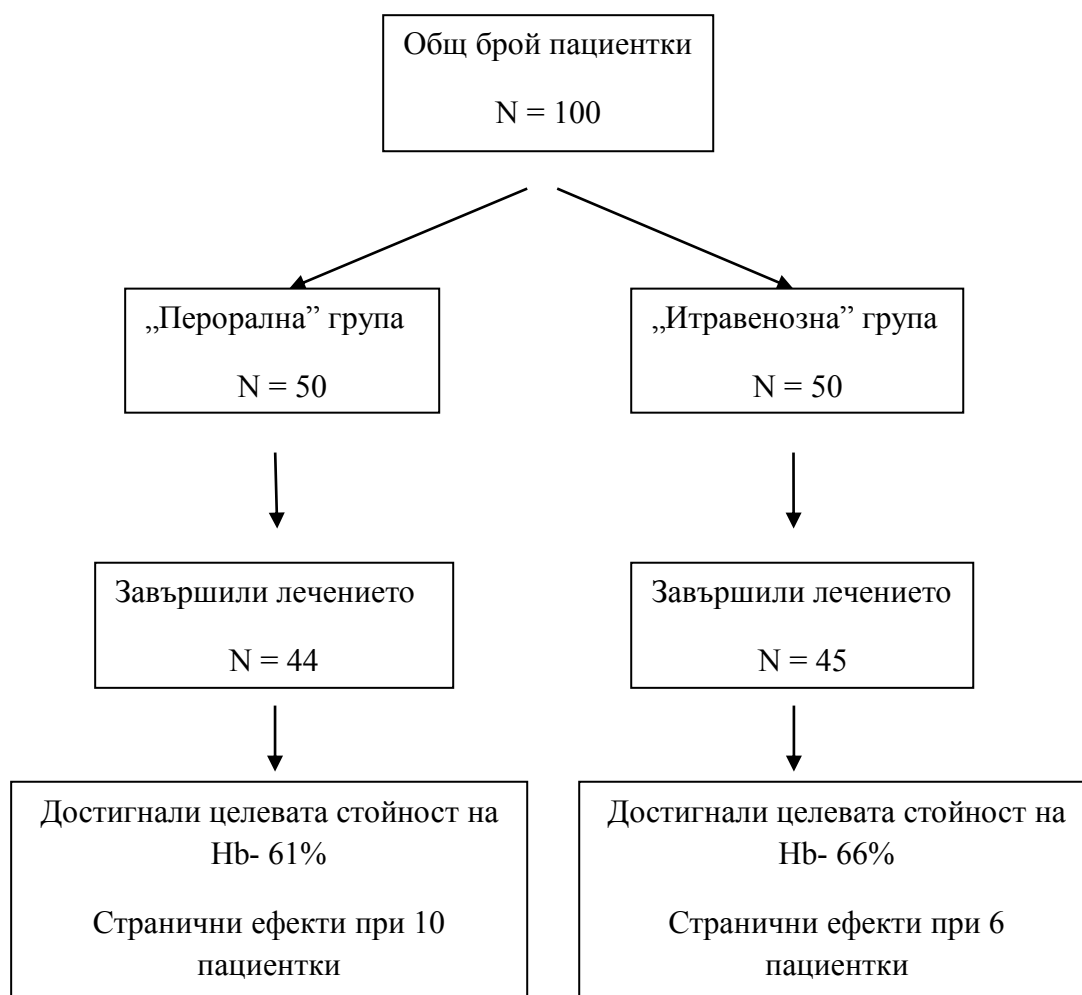
### 5.3. Оценка на ефективността на перорално и парентерално приложени желязо-съдържащи препарати за лечение на лека и умерена по степен желязо-дефицитна анемия

За период от осем месеца (от септември 2015 до април 2016 г. включително) са изследвани 100 бременни пациентки, хоспитализирани в СБАЛАГ „Майчин дом”. 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) - 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. 23. 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. 39. Демографски особености на пациентките в „пероралната” и „интравенозната” група

|   | „Перорална”<br>група<br>(n= 44) | „Интравенозна”<br>група<br>(n= 45) | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha < 0.05$ |
|---|---------------------------------|------------------------------------|---|
| Възраст (години)<br><b>Mean ± SD</b>                | 27±2.99 (22-34)                 | 27±4.09 (20-35)                    | 0.427   |
| BMI<br><b>Mean ± SD</b>                             | 20.5±3.81 (14.9-34.1)           | 21.6±3.69 (15.2-29.5)              | 0.148   |
| Смесена диета<br>(n; %)                             | 41 (93 %)                       | 38 (84 %)                          | 0.315   |
| Примигравиди<br>(n; %)                              | 30 (68 %)                       | 28 (62 %)                          | 0.658   |
| Мултигравиди<br>(n; %)                              | 14 (32 %)                       | 17 (38 %)                          |   |
| Г.с. при начало<br>на терапията<br><b>Mean ± SD</b> | 23±6.09 (16-34)                 | 22±6.98 (16-36)                    |   |
| • Второ<br>тримесечие                               | 31                              | 33                                 | 0.852   |
| • Трето<br>тримесечие                               | 13                              | 12                                 | 0.301   |

Таблица 39 показва липса на статистически значима връзка ( $\alpha > 0.05$ ) в двете групи изследвани бременни по отношение възраст, BMI, диета, поредност на бременността и

гестационна седмица при започване на лечението.

Резултатите по отношение на изследваните параметри (Hb, Er, Ret, MCV, MCH, MCHC) преди и след лечението в двете групи са съизмерими (таблици 40 и 41):

Табл. 40. Лабораторни параметри преди лечението в двете групи

| Лабораторни параметри    | „Перорална”<br>група<br>N= 44 | „Интравенозна”<br>група<br>N= 45 | Статистически<br>значима разлика<br>( $\alpha < 0.001$ ) |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| Hb (g/l)                 | 97.5±8.3 (69-109)             | 91.8±9.4 (70-105)                | 0.002  |
| MCV (fl)                 | 82.26±8.63<br>(60.4-99.7)     | 76.02±8.79<br>(60-92.8)          | 0.001  |
| MCH (pg)                 | 27.21±3.69<br>(15.1-33.6)     | 24.79±3.69<br>(17.9-33)          | 0.003  |
| MCHC (g/l)               | 329.9±16.7<br>(250-348)       | 324.0±11.9<br>(282-343)          | 0.060  |
| Er x 10 <sup>12</sup> /l | 3.61±0.37<br>(2.76-4.42)      | 3.76±0.37<br>(3.02-4.55)         | 0.062  |
| Ret (%)                  | 2.23±0.69<br>(1.01-3.98)      | 2.00±0.76<br>(0.99-4.60)         | 0.148  |
| Феритин (µg/l)           | 14.77±7.55<br>(2.1-26.20)     | 8.60±5.17<br>(2.2-23)            | 0.000  |

Табл. 41. Лабораторни параметри след лечението в двете групи

| Лабораторни параметри | „Перорална”<br>група<br>N= 44 | „Интравенозна”<br>група<br>N= 45 | Статистически<br>значима разлика<br>( $\alpha < 0.001$ ) |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| Hb (g/l)              | 110.6±6.3 (92-122)            | 112.4±7.0 (89-130)               | 0.206  |
| MCV (fl)              | 86.35±6.22<br>(66.70-98.90)   | 83.08±5.21<br>(72.10-91.80)      | 0.009  |

|                           |                             |                             |              |
|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|
| MCH (pg)                  | 28.90±2.72<br>(20.90-34.30) | 27.76±2.29<br>(22.70-33.60) | 0.035        |
| MCHC (g/l)                | 334.1±10.8<br>(300-355)     | 333.6±8.0<br>(313-346)      | 0.800        |
| Er x 10 <sup>12</sup> / l | 3.85±0.31<br>(3.09-4.67)    | 4.10±0.41<br>(3.35-5.10)    | 0.002        |
| Ret (%)                   | 2.59±0.78<br>(1.2-4.51)     | 3.06±1.01<br>(1.44-6.10)    | 0.018        |
| <b>Феритин (µg/l)</b>     | 27.33±14.96<br>(14.4-111)   | 139.93±122.13<br>(20.9-687) | <b>0.000</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 с интравенозно приложение на желязо (табл. 40 и 41).

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 са резултатите във всички достъпни ни литературни източници [36, 39, 229, 271, 275].

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 3+ хидроксид сукрозен комплекс, а втората група - с Fe 3+ 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 42):

Табл. 42. Сравнение по демографски и лабораторни параметри на двете групи изследвани пациентки

| Параметри<br>Mean ± SD                               | Група 1 (n= 30)<br>Fe 3+ сукроза | Група 2 (n= 30)<br>Fe 3+ декстран | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha < 0.05$ |
|--|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| Възраст  | 22.87±3.87                       | 22.67±3.26                        | 0.83  |
| Гестационна възраст<br>при започване на<br>лечението | 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 статистическа разлика между двете групи пациентки по отношение на сравняваните демографски и лабораторни параметри ( $\alpha > 0.05$ ).

Таблица 43 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. 43. 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<br>параметри | Ден 1              |    | Ден 14             |    | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha < 0.05$ |
|--------------------------|--------------------|----|--------------------|----|---|
|                          | Средна<br>стойност | SD | Средна<br>стойност | SD |   |

|                            |       |       |       |       |         |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|---------|
| <b>Hb</b> (g/l)            | 75.9  | 13.8  | 92.5  | 19.1  | < 0.001 |
| <b>Hct</b> (%)             | 26.95 | 4.33  | 29.81 | 4.49  | < 0.001 |
| <b>MCV</b> (fl)            | 70.26 | 11.74 | 73.81 | 10.0  | 0.05    |
| <b>MCH</b> (pg)            | 21.10 | 5.56  | 22.89 | 5.10  | < 0.05  |
| <b>S-феритин</b><br>(µg/l) | 6.59  | 3.03  | 20.33 | 16.58 | < 0.001 |

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 ( $\alpha < 0.05$ ).

Таблица 44 отразява повишението на Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин на 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза при 3 x седмично интравенозно приложение на препарата:

Табл. 44. 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 $\alpha < 0.001$ |
|----------------------------|-----------------|------|-----------------|-------|--|
|                            | Средна стойност | SD   | Средна стойност | SD    |  |
| <b>Hb</b> (g/l)            | 83.2            | 13.4 | 97.7            | 16.4  | < 0.001                                      |
| <b>Hct</b> (%)             | 27.73           | 4.22 | 31.08           | 3.80  | 0.001  |
| <b>MCV</b> (fl)            | 68.65           | 9.01 | 72.18           | 8.68  | < 0.001                                      |
| <b>MCH</b> (pg)            | 20.89           | 4.52 | 22.52           | 4.28  | < 0.001                                      |
| <b>S-феритин</b><br>(µg/l) | 9.32            | 8.37 | 20.13           | 11.39 | < 0.001                                      |

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 ( $\alpha < 0.001$ ).

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 45):

Табл. 45. Сравнение на лабораторните параметри Hb, Hct, MCV, MCH и S-феритин на 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстран комплекс

| Параметри        | Група 1<br>Fe 3+ сукроза | Група 2<br>Fe 3+ декстран | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha < 0.05$ |
|------------------|--------------------------|---------------------------|---|
| Hb (g/l)         | 92.5 ± 19.1              | 97.7 ± 16.4               | 0.30  |
| Hct (%)          | 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 46 сравнява разликата в стойностите на хемоглобин в група 1 и група 2:

Табл. 46. Разлика в стойностите на хемоглобин между двете групи пациентки на 1ви, 7ми и 14ти ден от началото на лечението с желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстран комплекс

| Разлика в стойностите<br>на Hb (g/l)                   | Група 1<br>Fe 3+ сукроза | Група 2<br>Fe 3+ декстран | Статистическа<br>значимост при<br>$\alpha < 0.05$ |
|--|--------------------------|---------------------------|---|
| Hb на 7ми ден - Hb на<br>1ви ден от лечението          | 7.4                      | 8.9                       | > 0.05  |
| <b>Hb на 14ти ден - Hb на<br/>7ми ден от лечението</b> | 9.2                      | 5.6                       | <b>&lt; 0.05</b>                                  |
| Hb на 14ти ден - Hb на<br>1ви ден от 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 ( $\alpha < 0.05$ ). 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 ( $\alpha > 0.05$ ).

Подобни резултати съобщават и други автори [52, 64, 80, 93, 237].

С цел оценка на безопасността и поносимостта на двата интравенозни препарата сравнихме нежеланите странични ефекти, получени при приложението им (таблица 47):

Табл. 47. Нежелани странични ефекти при интравенозно приложение на желязна сукроза и желязо (III) хидроксид декстран комплекс

| Нежелани странични ефекти       | Група 1<br>Fe 3+ сукроза<br>N (%) | Група 2<br>Fe 3+ декстран<br>N (%) | Общ брой (n; %) |
|---------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 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 [23]. 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.

## **V.6. Оценка ролята на пептидният хормон хепсидин за 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 [21, 31, 37].

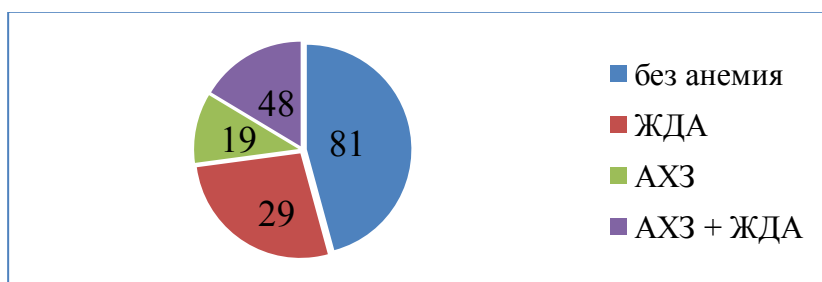
Изследваните пациентки са разделени на две групи: първа група от 81 пациентки без анемия, разделени на три подгрупи от по 27 пациентки в първо, второ и трето тримесечие на бременността и втора група от 96 пациентки, разделени на две подгрупи от по 48 пациентки, според наличните белези на железен дефицит 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  $< 20 \%$  [ $TSAT = Fe/TIBC \times 100$ ], а серумният феритин  $< 30-70 \text{ }\mu\text{g/l}$ .

Анемия при хронично заболяване (АХВ) е тази, при която  $CRP \geq 10 \text{ mg/l}$  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  $70-80 \text{ }\mu\text{g/l}$ .

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. 24. 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 48 са представени средни стойности на обща трансферина сатурация, феритин, хемоглобин, С-реактивен протеин и хепсидин при пациентки без и с анемия:

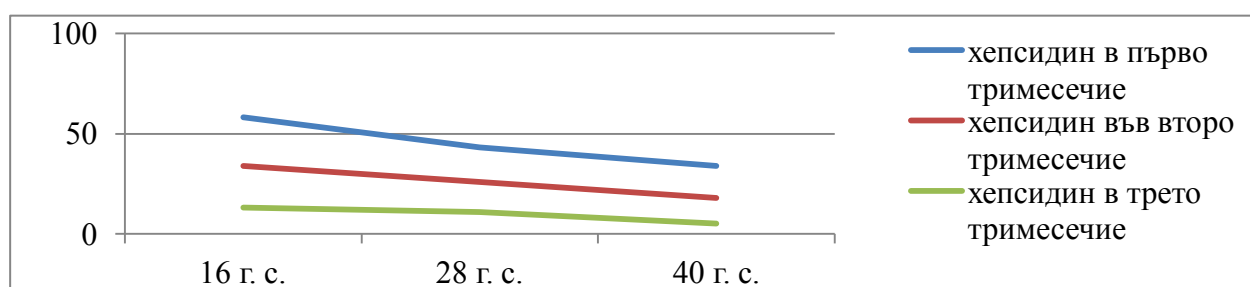
Табл. 48. Средни стойности на обща трансферина сатурация, феритин, хемоглобин, С-реактивен протеин и хепсидин при пациентки без и с анемия

|                 | 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  |

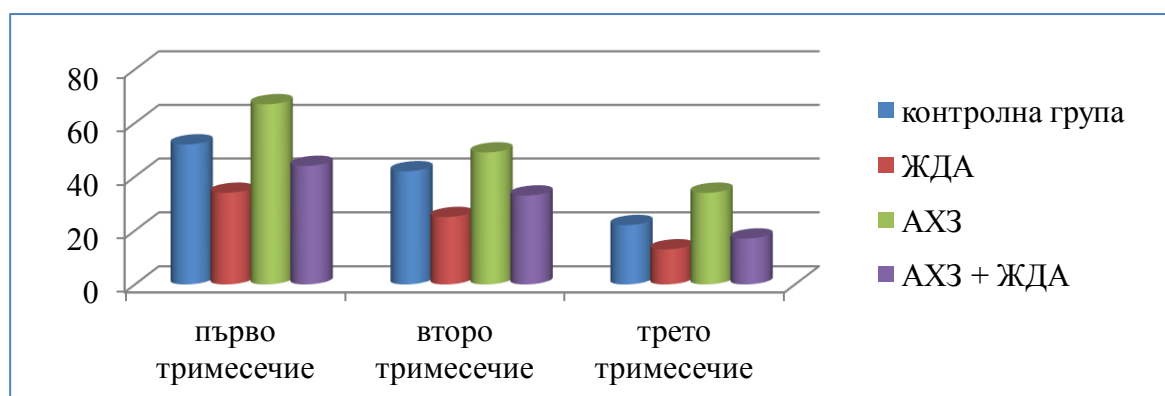
Средните стойности на хепсидин при пациентките без анемия са 20.5  $\mu\text{g/l}$ . Те са значително по-ниски (1.3  $\mu\text{g/l}$ ) при пациентките с желязо-дефицитна анемия и значително по-високи (111.3  $\mu\text{g/l}$ ) при пациентките с анемия при хронично заболяване. При комбинираните анемия 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 желязен дефицит състояния - данни, потвърждавани и от други автори [86, 88, 89, 97].

Серумната концентрация на хепсидин постепенно намалява с напредване на бременността (фигури 25 и 26):



Фиг. 25. Средни стойности на хепсидин в първо, второ и трето тримесечие на бременността при пациентките без анемия



Фиг. 26. Средни стойности на хепсидин при наличие на ЖДА, АХЗ и АХЗ + ЖДА, сравнени с контролна група пациентки

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.

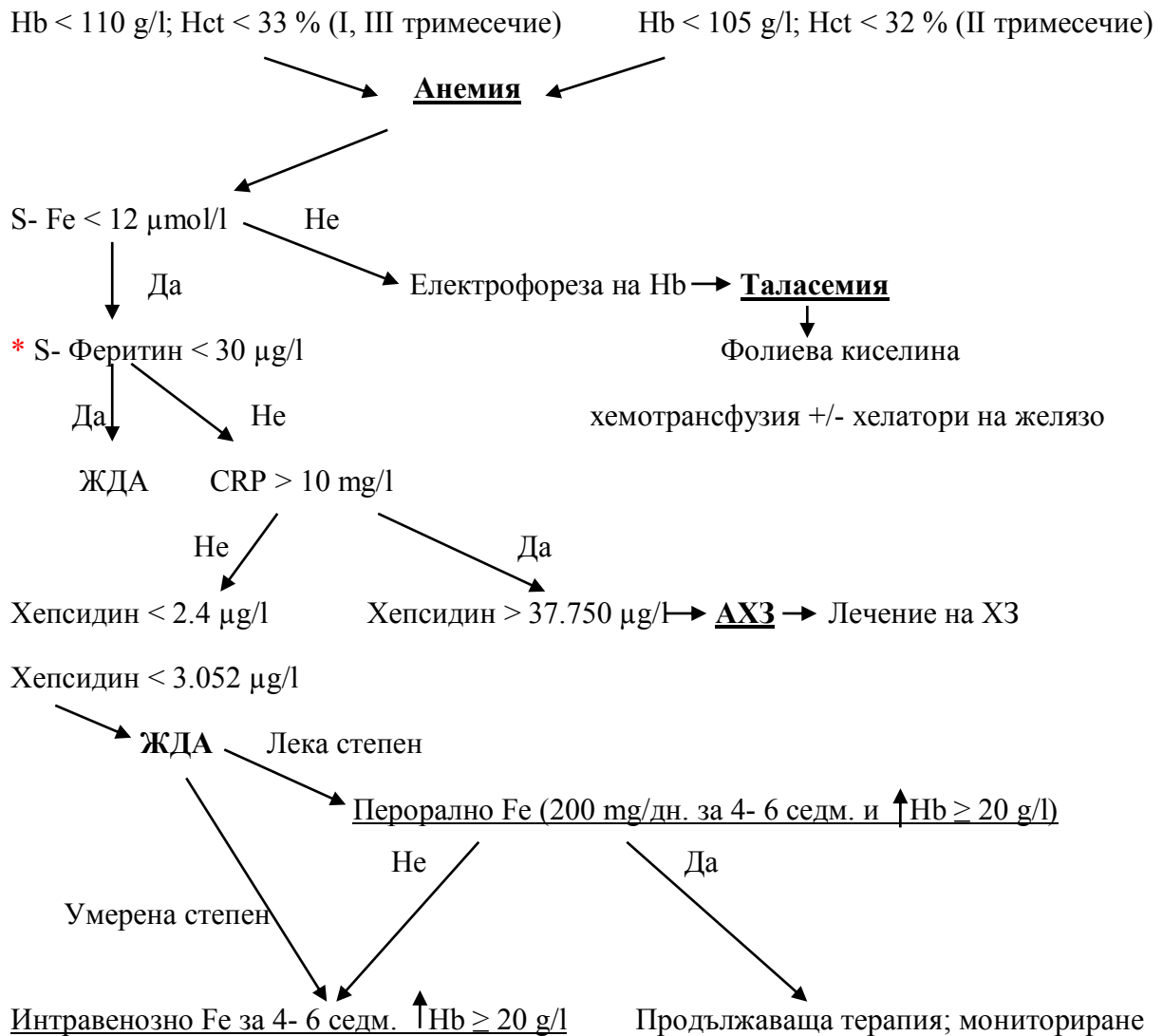
Стойностите на хепсидин намаляват с напредване на бременността до почти неуловими нива през трето тримесечие [8]. Нивата на хепсидин корелират с желязните параметри, но не и с инфламаторните маркери. Майчиният хепсидин определя транспорта на желязо към плода: при бременните с ниски стойности на пептида трансферът на желязо към плода е по-голям и обратното [300].

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 [100, 122, 124, 179].

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 комбинирания АХЗ и ЖД. Бъдещето на хепсидин е свързано с възможността негови антагонисти и агонисти да бъдат използвани за лечение на АХЗ и ЖДА [257, 285].

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 [8].

**VI. 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) [191]
- Fe карбоксималтоза (2 дози; при тежка степен > 2 дози; 200- 1000 mg; ≤ 15 mg/kg) [226]
- Fe изомалтозид (1 доза; при тежка степен > 1- 2 дози; 200- 2000 mg; ≤ 20 mg/kg) [191]

\* 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 2- седмично 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

- **неанамични 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

## **VII. Изводи**

1. Най-висока честота по време на бременност има желязо-дефицитната, нормоцитна анемия, с преобладаваща лека по степен анемия ( $Hb > 90 \text{ g/l}$ ).

2. Рискови фактори за възникване на железен дефицит и анемия са мултипаритет, интервал между бременностите  $< 2$  г. и нисък социален статус.

3. Леките степени на желязо-дефицитна анемията и  $\beta$ -таласемия минор не оказват негативно влияние върху протичането и изхода на бременността и теглото на плода при раждане.

4. Пероралният интермитентен прием на железни препарати е също толкова ефективен за профилактика на железен дефицит и анемия, колкото и ежедневния, но със значително по-ниска честота на странични ефекти от страна на гастро-интестиналния тракт.

5. Наличието на желязо-дефицитна анемия е свързано с по-високи нива на оксидативен стрес в организма. Приложението на перорални железни препарати води до увеличение нивата на оксидативен стрес в сравнение с бременни, неприемащи желязо.

6. 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).

7. Железните 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.

8. Пептидният хормон хепсидин е надежден маркер за отдиференциране на анемия при хронично заболяване и анемия при хронично заболяване с подлежаща желязо-дефицитна анемия по време на бременност.

## VIII. Заключение

В настоящия дисертационен труд се изследват честотата и характеристиките на анемичните състояния по време на бременност и раждане за периода април 2012 г. – април 2016 г. Проучват се рискови фактори от страна на бременната за възникване на анемия. Разглежда се влиянието на желязо-дефицитна анемия и  $\beta$ -таласемия минор върху протичането, изхода на бременността и развитието на плода. Сравняват се по ефективност и честота на страничните ефекти най-често прилаганите и достъпни за практиката желязо-съдържащи препарати за перорално и парентерално приложение. Обръща се внимание на възможността за интермитентен перорален прием на желязо със същата ефективност на ежедневния, но с по-ниска честота на страничните ефекти. Подчертава се ролята на железните препарати за парентерално (интравенозно) приложение за лечение на умерена по степен на тежест анемия и като алтернатива на хемотрансфузиите. Определят се средните стойности на пептидният хормон хепсидин в серум при пациентки без анемия, с желязо-дефицитна анемия, анемия при хронично заболяване и комбинирано състояние на анемия при хронично заболяване с подлежащ железен дефицит. Разработва се алгоритъм за диагностициране на анемия по време на бременност и най-често срещаните ѝ подвидове - желязо-дефицитна анемия,  $\beta$ -таласемия и анемия при хронично заболяване/възпаление.

Дават се нови насоки за диагноза и лечение на анемичните състояния чрез въвеждане в практиката на новия за България лабораторен маркер хепсидин. Въпреки че хепсидинът не е използван с терапевтична цел понастоящем, има няколко проучвания върху избрани пациенти [273]. Хепсидинови агонисти могат да бъдат използвани за предотвратяване натрупването на желязо при (не) трансфузирани пациенти с  $\beta$ -таласемия. При налично хронично възпаление и подлежащ железен дефицит, лечението с желязо-съдържащи препарати може да предизвика растеж на патогени и/или дори неопластична трансформация, поради засягане функциите на Т-клетките и дисбаланс на имунната система. Хепсидинови антагонисти могат да бъдат прилагани в тези случаи - поле на допълнителни разработки.

## **IX. 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, 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 пептидния хормон хепсидин за диференциална диагноза между желязо- дефицитна анемия и анемия при хронично заболяване с подлежащ желязен дефицит.

**Х. Публикации и участия в научни форуми, свързани с дисертационния труд**

**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 (suppl. 2; vol.52; 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 (suppl. 1; vol. 53; 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. Iron- deficiency in pregnancy: our experience in intravenous iron treatment with ferric carboxymaltose, iron sucrose and ferric hydroxid dextran complex. International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR). 2016; Vol. 30; No 1; 191- 195

#### 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**

## *Приложение 1*

### АНКЕТНА КАРТА

Име:

Възраст:

Етническа принадлежност:

Местоживееене:

Образование:

Месторабота:

Кръвна група:

Тегло:           Ръст:           Кръвно налягане:

Менструации (продължителност, количество):

Хранене (консумация на месо):

Тютюнопушене, алкохол, наркотици /подчертайте/

Майка, баща и/ или предишно дете с анемия:   ДА       НЕ       ВИД

Имали ли сте анемия преди бременността?   ДА       НЕ       ВИД

Хронични заболявания (чернодробни, бъбречни, автоимунни, други):

Поредност на бременността:

Интервал между предишно раждане /аборт и настоящата бременност:

Срок на бременността в гестационни седмици, в момента на попълване на анкетната карта:

Протичане на бременността до момента (гадене, повръщане, кървене, високо кръвно налягане, други усложнения):

Приемате ли железни препарати под някаква форма за профилактика на анемия?

ДА            Име:                    От кога?                    Колко често?                    НЕ

Установена ли е анемия по време на настоящата бременност?            ДА            НЕ

- Кога (срок на бременността)?
- Как е установена (случайно- при рутинно изследване на ПКК или поради налични симптоми от ваша страна)?
- Знаете ли какъв вид е?
- Приемате ли железен препарат?                    ДА            НЕ

Име на препарата:

Колко често го приемате?

Продължителност на прием:

Поносимост: метален вкус, гадене, повръщане, диария, констипация, болки в корема, други /подчертайте, ако са налични/

Извършвана ли е интравенозна инфузия на железен препарат?

- Име на препарата:
- Колко често е извършвана интравенозната инфузия?
- В какъв срок на бременността?
- Как я понесохте (болка на мястото на инжектиране, алергични прояви, втрисане)? Подчертайте.

Извършвано ли е кръвопреливане?

- Колко сака кръв са преляти?
- Знаете ли при какви стойности на хемоглобин е започнало кръвопреливането?
- В какъв срок на бременността е извършено?
- Имало ли е генитално кървене?
- Как го понесохте (алергични реакции- сърбеж, уртикариалоподобен обрив, зачервяване; фебрилитет; втрисане, болков синдром; хипо-/хипертензия; тахикардия; затруднено дишане)? Подчертайте.

## Приложение 2

### **ИНФОРМИРАНО СЪГЛАСИЕ**

Уважаема г-жо,

Бихме искали да Ви поканим да участвате в настоящото проучване. Преди да вземете решение, важно е да разберете защо се провежда то и как ще бъдат използвани Вашите лични данни, какво ще включва проучването и какви са възможните ползи, рискове и неудобства. Моля, отделете време, за да прочетете внимателно следващата информация и да я обсъдите с Вашия лекуващ лекар, ако желаете. В това проучване не се предвижда провеждането на каквито и да е било интервенции или приложение на медикаментозно лечение извън това, което вече Ви е предписано съобразно обичайната клинична практика.

#### КАКВИ СА ЦЕЛИТЕ НА ТОВА ПРОУЧВАНЕ?

Целта на проучването е:

- ✓ да определим рисковите фактори за анемия по време на бременност
- ✓ да въведем изследването на хепсидин като възможност за прецизиране диагнозата анемия по време на бременност
- ✓ да диференцираме по-точно анемията при хронично възпаление от такава с подлежащ железен дефицит при бременни
- ✓ да допълним алгоритъма за поведение при анемични бременни
- ✓ да снижим честотата на усложненията при анемия по време на бременност чрез ранна диагноза и адекватно лечение

#### ТРЯБВА ЛИ ДА УЧАСТВАМ В ПРОУЧВАНЕТО?

Изцяло от Вас зависи дали ще вземете участие или не. Ако решите да участвате, трябва да подпишете тази Форма за информирано съгласие. Дори и да решите да участвате, по всяко време можете да оттеглите съгласието си. Това няма да повлияе на качеството на получаваната от Вас медицинска помощ.

#### КАКВО ЩЕ СТАНЕ С МЕН, АКО УЧАСТВАМ В ПРОУЧВАНЕТО?

Проучването включва: предоставяне на устна и писмена информация за проучването и Вие ще прецените, дали искате да участвате или не. В случай, че дадете писменото си съгласие за участие в проучването, на базата на информацията във Вашата

История на Заболяването и на базата на отговорите на въпросите от приложената анкетна карта, ще запишем информация за Вашата възраст, пол, тегло, етническа принадлежност, тютюнопушене, както и данни за здравословното Ви състояние.

#### КАКВО ТРЯБВА ДА НАПРАВЯ?

В случай, че сте се съгласили да участвате в проучването трябва да предоставите описаната по-горе информация. Проучването включва вземане на около 2 мл кръв чрез венепункция.

#### КАКВИ СА ВЪЗМОЖНИТЕ ПОЛЗИ ОТ УЧАСТИЕ В ПРОУЧВАНЕТО?

Допускаме, че поради ключовата роля на хепсидин в метаболизма на желязо и процеса на възпаление и поради някои ограничения на използваните понастоящем маркери за железен дефицит (например серумен феритин), определянето на хепсидин в серум по време на бременност, би могло да допринесе за диагнозата на анемичното състояние и изясняване етиологията му (железен дефицит или възпалителен процес). Смятаме, че хепсидин е високоинформативен биологичен маркер за ранна диагноза на анемия по време на бременност. Детайлното проучване на тази хипотеза би довела до изясняване на етиологията на анемията по време на бременността и адекватното ѝ лечение.

#### КАКВИ СА ВЪЗМОЖНИТЕ РИСКОВЕ И НЕУДОБСТВА ОТ УЧАСТИЕТО?

В тази програма ще бъдат събирани само горепосочените данни. Отговарянето на въпроси за събиране на тези данни ще отнеме известно време, което може да Ви причини известно неудобство. Вземането на кръв от вена на ръката е инвазивна манипулация, която може да Ви причини известен дискомфорт.

#### КАК ЩЕ БЪДАТ ИЗПОЛЗВАНИ МОИТЕ ЛИЧНИ ДАННИ?

Чрез подписване на тази форма, Вие давате съгласие на лекаря от изследването и неговия медицински екип да събира и обработва личните Ви данни за целите на проучването (“данни от проучването”).

Вашият лекар от проучването е отговорен за обработването на Вашите данни в съответствие със Закона за защита на личните данни и подзаконовите нормативни актове по неговото прилагане.

Данните, които ще се събират за целите на проучването, включват информация от Историята на заболяването Ви.

Съгласието Ви да се използват Вашите данни от проучването не важи до точно определена дата. Вие можете по всяко време да оттеглите съгласието си, като уведомите Вашият лекар от проучването.

Събраната информация ще бъде съхранявана електронно (в база данни), но Вашето име няма да бъде записано. Само Вашият лекар ще знае, че тези данни се отнасят до Вас.

Резултатите от проучването могат да бъдат публикувани в медицинска литература, но вашата самоличност няма да бъде разкрита.

Имате право да изисквате информация за данните Ви от проучването, събрани от Вашия лекар.

Имате също така и правото да изисквате коригиране на неточностите в данните.

Свободни сте да изберете дали желаете да участвате в програмата, или не. Можете да обсъдите това с членовете на семейството си и с друг доверен лекар, преди да вземете решение. Ако желаете да вземете участие в програмата, уведомете Вашият лекар от проучване и той/тя ще предприеме необходимите стъпки.

Благодарим Ви, че прочетохте този документ. Моля, задайте на лекаря си всички въпроси, които Ви интересуват, за да е сигурно, че разбирате напълно какво ще се случи, ако се съгласите да участвате в това проучване. Моля, запазете своето копие от информираното съгласие.

#### С КОГО ДА СЕ СВЪРЖА, АКО СЕ НУЖДАЯ ОТ ПОВЕЧЕ ИНФОРМАЦИЯ?

Ако имате въпроси относно проучването или Вашето лечение, моля свържете се с:  
Д-р Диана Младенова Йорданова

Получих устна информация за гореописаното проучване и прочетох приложената писмена информация.

Беше ми дадена възможността да обсъдим проучването и да задам въпроси.

Давам съгласие за участие в проучването и осъзнавам, че участието ми е напълно

доброволно.

Разбирам, че мога да оттегля съгласието си по всяко време, без това да навреди на бъдещото ми лечение.

Чрез подписване на тази информация и форма на съгласие, разбирам, че моите лични данни, включително тези относно здравословното ми състояние, могат да бъдат използвани по начин, описан в този документ.

\_\_\_\_\_  
Подпис на пациента

\_\_\_\_\_  
Дата на подписване

Да бъде датирано и подписано лично от пациента

*Подпис на законен представител трябва да се добави, ако лицето е непълнолетно или не може само да се подпише. Връзката между пациента и законния представител трябва да бъде упомената. Подписът на независимия свидетел трябва да се добави, ако пациентът не може да чете или пише.*

\_\_\_\_\_  
Подпис на законния представител

\_\_\_\_\_  
Дата на подписване

\_\_\_\_\_  
Връзка на пациента със законния представител (С ГЛАВНИ ПЕЧАТНИ БУКВИ)

## **Библиография**

1. Бобров, Сергей Александрович. Анемический синдром у беременных женщин: вопросы патогенеза, диагноза и лечения. (Дис.) Санкт-Петербург, 2011.
2. Божинова С., И. Иванова, М. Луканова. Как да избегнем неживотоспасяваща хемотрансфузия? (нашият опит с приложение на интравенозно желязо при бременни и млади майки). Акуш Гинекол. 2004; 43 (6): 13- 17.
3. Божинова С., В. Пенков, А. Богданова. Ferro-Folgamma- лекарство за лечение и профилактика на желязо- дефицитна анемия при бременни. Акуш Гинекол. 2004; 43 (3): 27- 31.
4. Демихов, Валерий Григорьевич. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии. (Дис.) Москва, 2003.
5. Димитров Д. Анемии на бременните. Медицина и физкултура. София, 1982.
6. Кироваков, Зл., С. Божинова, С. Татарова. Анемичен синдром в трети триместър на бременността – поведение и резултати. Акушерство и гинекология. 2011; 50 (Suppl.1).
7. Коноводова, Елена Николаевна. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц (патогенез, диагностика, профилактика, лечение). (Дис.) Москва, 2008.
8. Манолов В., Б. Маринов, М. Велизарова и сътр. Анемия през бременността и серумни хепсидинови нива. Int. J. Advanced Res. 2015; 3: 758- 761.
9. Сигридов И., С. Иванов. Ferro-folgamma- добра алтернатива за лечение на

желязо- дефицитна анемия и намалени железни запаси при бременни. Акуш Гинекол. 2005; 44 (7): 22- 27.

10. Сундюкова, Елена Геннадьевна. Анемия и беременность: оптимизация диагностики и лечения. (Дис.) Челябинск, 2008.
11. Abioye A.I., S. Aboud, Z. Premji, A.J. Etheredge, N.S. Gunaratna, C.R. Sudfeld, R. Mongi et al. Iron supplementation affects hematologic biomarker concentrations and pregnancy outcomes among iron- deficient Tanzanian women. *J Nutr.* 2016; 146 (6):1162- 1171.
12. Abolghasemi H., A. Amid, S. Zeinali, M.H. Radfar, P. Eshghi, M.S. Rahiminejad et al. Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. *J Ped Hematol Oncol.* 2007; 29: 333– 338.
13. Abu- Saad K., D. Fraser. Maternal nutrition and birth outcomes. *Epidemiol. Rev.* 2010; 32: 5- 25. 48.
14. Abu-Salem A.N., H.S. Qublan. Blood transfusion in obstetrics: the pregnant women's point of view. *J Obstet Gynaecol.* 2009 Apr; 29 (3): 220- 222.
15. Acemoglu H., N.E. Beyhun, S. Vancelik, H. Polat, A. Guraksin. Thalassaemia screening in a non-prevalent region of a prevalent country (Turkey): is it necessary? *Public Health.* 2008; 122: 620– 624.
16. ACOG Committee on Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 78: Hemoglobinopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 229– 37.
17. Adam I., A.H. Khamias, M.I. Elbashir. Prevalence and risk factors for anaemia in pregnant women of eastern Sudan. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005; 99 (10): 739- 743.
18. Allen L. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2000; 1280- 1284.

19. Alwan N.A., D.C. Greenwood, N.B. Simpson, H.J. McArdle, K.M. Godfrey, J.E. Cade. Dietary iron intake during early pregnancy and birth outcomes in a cohort of British women. *Human Reproduction*. 2011; 26 (4): 911– 919.
20. Andres E., H. Fothergill, M. Mecili. Efficacy of oral cobalamin (vitamin B12) therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010; (2): 249- 56.
21. Andrews N.C. Anemia of inflammation: the cytokine- hepcidin link. *J Clin Invest*. 2004; 113: 1251- 1253.
22. Auerbach M., D. Coyne, H. Ballard. Intravenous iron: from anathema to standard of care. *Am J Hematol*. 2008; 83: 580- 588.
23. Auerbach M., I. Macdougall. Safety of intravenous iron formulations: facts and folklore. *Blood Transfus*. 2014; 12 (3): 296- 300.
24. Babitt J.L., F.W. Huang, D.M. Wrighting et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nature Genetic*. 2006; 38 (5):531– 539.
25. Bah A., R. Wegmuller, C. Cerami, L. Kendall, S.R. Pasricha, S.E. Moore, A.M. Prentice. A double blind randomised controlled trial comparing standard dose of iron supplementation for pregnant women with two screen-and-treat approaches using hepcidin as a biomarker for ready and safe to receive iron. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16 (1): 157.
26. Baig- Ansari N., S.H. Badruddin, R. Karmaliani, H. Harris et al. Anemia prevalence and risk factors in pregnant women in an urban area of Pakistan. *Food Nutr Bull*. 2008 Jun; 29 (2): 132–139.
27. Bain B. *Haemoglobin and the Genetics of Haemoglobin Synthesis: Haemoglobinopathy Diagnosis*. Blackwell Publishing. 2005; 2nd edn.
28. Balarajan Y., U. Ramakrishnan, E. Ozaltin, A.H. Shankar, S.V. Subramanian.

- Anaemia in low-income and middle-income countries. *Lancet*. 2011; 378: 2123–2135.
29. Balgir R.S. Infant mortality and reproductive wastage associated with different genotypes of haemoglobinopathies in Orissa, India. *Annals of Human Biology*. 2007; 34: 16– 25.
  30. Banjari I., D. Kenjeric, M.L. Mandić. What is the real public health significance of iron deficiency and iron deficiency anaemia in Croatia? A population-based observational study on pregnant women at early pregnancy from Eastern Croatia. *Cent Eur J Public Health*. 2015; 23(2):122- 127.
  31. Bansal S., J.M. Halket, J. Fusova et al. Quantification of hepcidin using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2009; 23:1531–1542.
  32. Barut A., M. Harma. Intravenous iron treatment for iron deficiency anemia in pregnancy. *J Turkish-German Gynecol Assoc*. 2009; 10: 109- 15.
  33. Batool H., O. Ibronke, W. Molin et al. Anemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013; 346.
  34. Beard J.L., M.K. Hendricks, E.M. Perez et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *Journal of Nutrition*. 2005; 135 (2):267–272.
  35. Beard J.L., L.E. Murray-Kolb, F.J. Rosales, N.W. Solomons, M.L. Angelilli. Interpretation of serum ferritin concentrations indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1498- 505.

36. Bencaiova G., U. Mandach, R. Zimmermann. Iron prophylaxis in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 144: 135–139.
37. Bergamaschi G., L. Villani. Serum hepcidin: a novel diagnostic tool in disorders of iron metabolism. *Haematologica* 2009; 94 (12): 1631- 1633.
38. Bernd F. et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron ferrous sulfate for antenatal and postpartum iron deficiency anemia: a randomized trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 654-659.
39. Bhandal N., R. Russell. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG.* 2006 Nov; 113 (11): 1248- 52.
40. Biesalski H.K., J. Erhard. Diagnosis of nutritional anemia- laboratory assessment of iron status. *Nutritional anemia.* Basel: SIGHT AND LIFE Press. 2007; 37- 44.
41. Birgens H., R. Ljung. The thalassaemia syndromes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007; 67: 11– 26.
42. Borgna- Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol.* 2007; 138 (3): 291– 304.
43. Breymann C. et al. Diagnosis and treatment of iron- deficiency anemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 282: 577- 580.
44. Breymann C., R. Huch. *Anaemia in pregnancy and puerperium.* Uni- Med Verlag AG. Bremen, 2008.
45. Brochea D.E., C. Gaya, S. Armand-Brangerb et al. Severe anaemia in the immediate post-partum period. Clinical practice and value of intravenous iron. *EJOG.* 2005; 21– 27.

46. Bryant A.S., Y.W. Cheng, D.J. Lyell et al. Sickle cell trait and preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 870- 874.
47. Busbridge M., C. Griffiths, D. Ashby et al. Development of a novel immunoassay for the iron regulatory peptide hepcidin. *Br J Biomed Sci.* 2009; 66:150–157.
48. Butler C.C., J. Vidal-Alaball, R. Cannings-John et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract.* 2006; 23 (3): 279– 285.
49. Cao C., K. O'Brien. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr. Rev.* 2013; 71: 35- 51.
50. Cao C., M.D. Fleming. The placenta: the forgotten essential organ of iron transport. *Nutr Rev.* 2016; 74 (7): 421- 431.
51. Canatan D., M.R. Kose, M. Ustundag, D. Haznedaroglu, S. Ozbas. Hemoglobinopathy Control Program in Turkey. *Community Genetics.* 2006; 9: 124– 126.
52. Cancado R.D., M. Munoz. Intravenous iron therapy: how far have we come? *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2011; 33 (6): 461– 469.
53. Candio F., G.J. Hofmeyr. Treatments for iron deficiency anemia in pregnancy. RHL commentary. *The WHO Reproductive Health Library.* Geneva: World Health Organisation; 2007.
54. Carl L.K., S.C. Michael, A.L. Hanna, L. Lanoue, M.J. Rogers et al. The plausibility of micronutrient deficiencies being a significant contributing factor to the occurrence of pregnancy complications. *J. Nutr.* 2003; 133: 1597- 1605.
55. Casanova B.F., M.D. Sammel, G.A. Macones. Development of a clinical

- prediction rule for iron deficiency anemia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 460- 6.
56. Casanueva E., F.E. Viteri, M. Mares-Galindo, C. Meza-Camacho, A. Loria, L. Schnaas, R. Valdes-Ramos. Weekly iron as a safe alternative to daily supplementation for nonanemic pregnant women. *Arch Med Res.* 2006; 37 (5): 674–682.
  57. Cetin I., C. Berti, C. Mandò, F. Parisi. Placental iron transport and maternal absorption. *Ann Nutr Metab.* 2011; 59 (1): 55- 58.
  58. Chang C., F.D. Mark. The placenta: the forgotten organ of iron transport. *Nutr. Rev.* 2016; 74: 42- 431.
  59. Chang S., L. Zeng, I.D. Brouwer, F.J. Kok, H. Yan. Effect of iron intervention on growth during gestation, infancy, childhood, and adolescence: a systematic review with meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2013; 71: 386- 401.
  60. Chern J.P.S., K. Lin, M. Lu et al:  $\beta$ -Thalassaemia major births after national screening program in Taiwan. *Pediatric Blood Cancer.* 2008; 50: 58– 61.
  61. Christian P. Nutrition and maternal survival in developing countries. *Handbook of nutrition and pregnancy (USA)*, 1st ed.; 2008; 319- 336 [chapter 21].
  62. Chua A.C., R.M. Graham, D. Trinder, J.K. Olynyk. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007; 44: 413– 459.
  63. Coyne D.W., A. Besarab. Iron supplementation to treat anemia in patients with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 699- 710.
  64. Crichton R., P. Geisser et al. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. *Uni- Med Verlag AG, London, Boston* 2008.
  65. Crispin P., F. Sinclair, K. Andriolo. Low haemoglobin density for

- detecting iron deficiency across a large population, including pregnancy. *Int J Lab Hematol.* 2016; 38 (4): 397- 402.
66. Cullis J.O. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol.* 2011; 154: 289.
67. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev.* 2009 Apr; 67 (4): 235- 44.
68. Davies L., T.J. Brown, S. Haynes et al. Cost-effectiveness of cell salvage and alternative methods of minimizing perioperative allogeneic blood transfusion: a systematic review and economic model. *Health Technol Assess.* 2006; 10: 1– 210.
69. De Domenico I., E. Lo, D.M. Ward, J. Kaplan. Heparin- induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci. U S A.* 2009; 106: 3800– 3805.
70. Demmouche A., A. Lazraq, S. Moulessehoul. Prevalence of anaemia in pregnant women during the last trimester: consequence for birth weight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011 Apr; 15 (4): 436- 445.
71. Dillon R., I. Momoh, Y. Francis, L. Cameron, C.N. Harrison, D. Radia. Comparative efficacy of three forms of parenteral iron. *Journal of Blood Transfusion.* 2012:2012;ID 473514.
72. Dim C., E. Hyacinth. The prevalence of anemia among pregnant women at booking in Enugu, South Eastern Nigeria. *Med Gen Med.* 2007; 9 (3): 11.
73. Duck K.A., J.R. Connor. Iron uptake and transport across physiological barriers. *Biometals.* 2016; 29 (4): 573- 591.
74. Esen U.I. Iron deficiency anaemia in pregnancy. The role of parenteral iron. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 16: 1- 7.

75. Finberg K.E., M.M. Heeney, D.R. Campagna et al. Mutations in Tmprss6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA) *Nat Genet.* 2008; 40:569–571.
76. Firdous N. Prevention of thalassaemia and haemoglobinopathies in remote and isolated communities- the Maldives experience. *Ann Hum Biol.* 2005; 32: 131– 137.
77. Fleming M.D. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology.* 2008; 151–158.
78. Fukagawa N.K. Maternal iron status: relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate. *Nutr Rev.* 2011; 69: S23- S29.
79. Food Standards Australia & New Zealand. (2005). Food and Pregnancy. [www.foodstandards.gov.au/foodmatters/pregnancyandfood.cfm](http://www.foodstandards.gov.au/foodmatters/pregnancyandfood.cfm).
80. Froessler B. G. Dekker, G. McAuliffe. To the rescue: the role of intravenous iron in the management of severe anaemia in the peri-partum setting. *Blood Transfus.* 2015; 13 (1):150– 152.
81. Gabbe S.G. *Obstetrics Normal and Problem Pregnancies.* 6th edition. Philadelphia, Pa, USA: Elsevier/Saunders. 2012.
82. Galanello R., A. Cao. Alpha-thalassemia. *Genetics in Medicine.* 2011; 13: 83– 88.
83. Gambling L., A. Czopek, H.S. Andersen, G. Holtrop, S. Kaila, Z. Krejpcio, H.J. McArdle. Fetal iron status regulates maternal iron metabolism during pregnancy in the rat. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009; 296: 1063- 1070.
84. Gambling L., H.S. Andersen, H.J. McArdle. Iron and copper, and their interactions during development. *Biochem. Soc. Trans.* 2008; 36: 1258- 1261.

85. Gambling L., C. Lang, H.J. McArdle. Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94(6 Suppl):1903- 1907.
86. Gangat N., A.P. Wolanskyj. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol.* 2013; 50: 232.
87. Gangopadhyay R., Karoshi M., Keith L. Anemia and pregnancy: a link to maternal chronic diseases. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 115 (Suppl 1) 11- 15.
88. Ganz T. Heparin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2011; 117: 4425–4433.
89. Ganz T., G. Olbina, D. Girelli, E. Nemeth, M. Westerman. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008; 112(10): 4292- 4297.
90. Garcia-Casal M.N., C. Osorio, M. Landaeta et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nut.* 2005; 59 (9): 1064- 1070.
91. Geisser P. Iron therapy with special emphasis on oxidative stress. Uni- Med Verlag AG, 2008.
92. Geisser P., S. Burckhardt. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics* 2011; 3: 12- 33.
93. Giannoulis C., A. Daniilidis, T. Tantanasis et al. Intravenous administration of iron sucrose for treating anemia in postpartum women. *Hippokratia.* 2009; 13: 38–40.
94. Gleason G, N. Schrimshaw. An overview of the functional significance of iron deficiency anaemia. *Nutritional Anemia.* Basel: SIGHT AND LIFE Press. 2007; 45-57.

95. Golub M.S., C.E. Hogrefe, A.F. Tarantal, S.L. Germann, J.L. Beard, M.K. Georgieff, A. Calatroni, B. Lozoff. Diet-induced iron deficiency anemia and pregnancy outcome in rhesus monkeys. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83: 647- 65.
96. Gretchen A.S., M. Finucane, L. De-Regil, C. Paciorek, S. Flaxman, F. Branca et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet Global Health Blog.* 2013; 1 (1):16– 25.
97. Guido D'Angelo. Role of hepcidin in the pathophysiology and diagnosis of anemia. *Blood Res.* 2013 Mar; 48(1): 10–15.
98. Guillem F., S. Lawson, C. Kannengiesser, M. Westerman, C. Beaumont, B. Grandchamp. Two nonsense mutations in the *TMPRSS6* gene in a patient with microcytic anemia and iron deficiency. *Blood.* 2008; 112 (5): 2089–2091.
99. Haider B.A. et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 3443- 3443.
100. Haurani F.I. Hepcidin and the anemia of chronic disease. *Ann Clin Lab Sci.* 2006; 36: 3– 6.
101. Hawkins R C. Total iron binding capacity or transferrin concentration alone outperforms iron and saturation indices in predicting iron deficiency. *Clinica Chimica Acta* 2007; 380: 203 -207.
102. Heaton S.J., J. Eady, M.L. Parker, K.L. Gotts, J.R. Dainty, S.J. Fairweather-Tait, H.J. McArdle, K.S. Srai, R.M. Elliott. The use of BeWo cells as an in vitro model for placental iron transport. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2008; 295: 1445-1453.
103. Heimpel H., H. Diem, T. Nebe. Counting reticulocytes: new importance of an old method. *Med Klin.* 2010; 105: 538– 543.

104. Herbert L.M., S.C. James. Alpha and Beta Thalassemia. *Am Fam Physician*. 2009; 80 (4): 339- 344.
105. Hurrell R., I. Egli. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91: 1461– 1467.
106. Iannotti L., K. O'Brien, C. Chang, J. Mancini, M. Schulman-Nathanson, S. Liu, Z.L. Harris, F.R. Witter. Iron deficiency anemia and depleted body iron reserves are prevalent among pregnant african-american adolescents *J. Nutr*. 2005; 135: 2572-2577.
107. Infusino I., F. Braga, A. Dolci, M. Panteghini. Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol*. 2012; 138: 642.
108. Jahn M.R., H.B. Andreasen, S. Futterer et al. A comparative study of the physicochemical properties of iron isomaltoside 1000 (Monofer(R)), a new intravenous iron preparation and its clinical implications. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011; 78: 480– 491.
109. Jaleel R., A. Khan. Severe anemia and adverse pregnancy outcome. *J Surg Pak*. 2008; 13 (4): 147– 150.
110. James A.G., J.B. Stacey, G. Yong et al. Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011; 4 (2): 52- 59.
111. Johnson-Wimbley T.D., D.Y. Graham. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. *Ther Adv Gastroenterol*. 2011; 4:177– 184.
112. Jones A.D., G. Zhao, Y.P. Jiang, M. Zhou, G. Xu, N. Kaciroti, Z. Zhang, B. Lozoff. Maternal obesity during pregnancy is negatively associated with maternal and neonatal iron status. *Eur J Clin Nutr*. 2016; 70 (8): 918- 924.

113. Jou H.J., H.W. Hung, Y.H. Yan, S.C. Wu. Risk factors for blood transfusion in singleton pregnancy deliveries in Taiwan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 May; 117 (2): 124- 127.
114. Kaferle J., E.C. Strzoda. Evaluation of Macrocytosis. *Am Fam Physician*. 2009 Feb; 79 (3): 203- 208.
115. Kaima A.F. Postpartum hemorrhage is related to the hemoglobin levels at labor: Observational study. *Alexandria Journal of Medicine*. 2015; 51(4): 333– 337.
116. Kalaivani K. Prevalence and consequences of anemia in pregnancy. *Indian J Med Res*. 2009; 130: 627– 633.
117. Kallistheni F., E. Gotsisioanna, V. Tzoumari, V. Berdoukas. Rapid iron loading in a pregnant woman with transfusion-dependent thalassemia after brief cessation of iron chelation therapy. *European Journal of Haematology*. 2008; 81 (2): 157- 159.
118. Karaoglu et al. The prevalence of nutritional anemia in pregnancy in an east Anatolian province, Turkey. *BMC Public Health*. 2010 Jun; 10: 329.
119. Karl J.P., H.R. Lieberman, S.J. Cable, K.W. Williams, A.J. Young, J.P. McClung. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of an iron-fortified food product in female soldiers during military training: relations between iron status, serum hepcidin, and inflammation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2010; 92 (1): 93–100.
120. Kaskowska-Klita T., M. Chelchowska, J. Ambroszkiewicz. Serum pro-hepcidin and iron markers during uncomplicated pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 130: 273- 274.

121. Kavle J.A., R.J. Stoltzfus, F. Witter, J.M. Tielsch, S.S. Khalfan et al. Association between anemia during pregnancy and blood loss at and after delivery among women with vaginal births in Pemba Island, Zanzibar, Tanzania. *Health Popul Nutr.* 2008; 25 (2): 232–240.
122. Kemna E.H., H. Tjalsma, H.L. Willems et al. Heparin: from discovery to differential diagnosis. *Haematologica.* 2008 Jan; 93(1):90- 97.
123. Kempe D.S., P.A. Lang, C. Duranton, A. Akel, K.S. Lang, S.M. Huber, T. Wieder, F. Lang. Enhanced programmed cell death of iron-deficient erythrocytes. *Faseb J.* 2006; 20: 368– 370.
124. Kerry J.S., P. Christian, I. Ruczinski et al. Heparin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008; 17 (3): 451- 456.
125. Khalafallah A., A.E. Dennis, K. Ogden, I. Robertson, R.H. Charlton, J.M. Bellette, J.L. Shady, N. Blesing, M. Bal. Three-year follow-up of a randomised clinical trial of intravenous versus oral iron for anaemia in pregnancy. *BMJ. Open* 2012; 2: e000998.
126. Khaskheli M.N., S. Baloch, A. Sheeba, S. Baloch, F.K. Khaskheli. Iron deficiency anaemia is still a major killer of pregnant women. *Pak J Med Sci.* 2016; 32 (3): 630- 634.
127. Khawla M.B., A.M. Khadhim, H.E. Dewedar et al. B- Thalassemia intermedia with immune hemolysis during pregnancy: a report of two cases. *J Blood Disorders Transf.* 2013, 5:1.
128. Khoushabi F., M.R. Shadan, A. Miri, J. Sharifi- Rad. Determination of maternal serum zinc, calcium and magnesium during pregnancy in pregnant women and umbilical cord blood and their association with outcome of pregnancy. *Mater Sociomed.* 2016; 28 (2): 104- 107.

129. Klemm R.D., A.E. Sommerfelt, A. Boyo et al. Are we making progress on reducing anemia in women? AED, Washington DC; 2011.
130. Knovich M.A., J.A. Storey, L.G. Coffman et al. Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*. 2009; 23: 95- 104.
131. Koc A., A. Kocyigit, M. Soran et al. High frequency of maternal vitamin B12 deficiency as an important cause of infantile vitamin B12 deficiency in Sanliurfa province of Turkey. *Eur J Nutr*. 2006; 45 (5): 291- 297.
132. Koulanouzidis A., R. Cottier, S. Bhat et al. A ferritin level > 50 µg/L is frequently consistent with iron deficiency. *European Journal of Internal Medicine*. 2009; 20: 168- 170.
133. Kozanoglu I., E. Tarim et al. Prophylactic red blood cell exchange may be beneficial in the management of sickle cell disease in pregnancy. *Transfusion*. 2015 Jan; 55(1): 36- 44.
134. Kozuki N., A.C. Lee, J. Katz. Moderate to severe, but not mild, maternal anemia is associated with increased risk of small-for-gestational-age outcomes. *J Nutr*. 2012; 142: 358– 362.
135. Kroot J.J., J.C. Hendriks, C.M. Laarakkers et al. (Pre) analytical imprecision, between-subject variability, and daily variations in serum and urine hepcidin: implications for clinical studies. *Anal Biochem*. 2009; 389:124–129.
136. Kroot J.J., E.H. Kemna, S.S. Bansal et al. Results of the first international round robin for the quantification of urinary and plasma hepcidin assays: need for standardization. *Haematologica*. 2009; 94:1748–1752.
137. Lee H.S., M.S. Kim, M.H. Kim, Y.J. Kim, W.Y. Kim. Iron status and its association with pregnancy outcome in Korean pregnant women. *European J Clin Nutrition*. 2006; 60: 1130- 1135.

138. Leung T.Y., T.T. Lao. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012 Feb; 26 (1): 37- 51.
139. Leung T.N., T.K. Lau, T.K. Chung. Thalassaemia screening in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005 Apr; 17 (2): 129- 134.
140. Leung P.S., S.K. Srani, M. Mascarenhas, L.G. Churchill, E.S. Debnam. Increased duodenal iron uptake and transfer in a rat model of chronic hypoxia is accompanied by reduced hepcidin expression. *Gut.* 2005; 54 (10): 1391– 1395.
141. Lindbald B., S. Zaman, A. Malik et al. Folate, vitamin B12, and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005; 84 (11): 1055- 1061.
142. Lindgren S., O. Wikman, R. Befrits et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 838– 845.
143. Little M.P., P. Brocard, P. Elliott, P.J. Steer. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: A London-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193: 220- 226.
144. Litton E., J. Xiao, H. Kwok. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2013; 347: f4822.
145. Liumbruno G., G. Grazzini. Double bull’s eye for post-operative intravenous iron in patient blood management: better outcome and cost-effective. *Blood Transfus.* 2014 Jan; 12(1): 7–9.
146. Lozoff B. Iron deficiency and child development. *Food Nutr Bull.* 2007; 28: 560- 571.

147. Lynch S. Case studies: iron. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94 (2): 673– 678.
148. Madan N., S. Sharma, S.K. Sood, R. Colah. Frequency of  $\beta$ - thalassemia trait and other hemoglobinopathies in northern and western India. *Indian Journal of Human Genetics.* 2010; 16: 16- 25.
149. Malhotra J. Iron deficiency anemia in India. *FOGSI Focus* 2009; 9–11.
150. Markovic M., N. Majkic-Singh, V. Subota. Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2005; 65: 571- 576.
151. Marengo-Rowe A.J. The thalassemias and related disorders. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2007; 20: 27– 31.
152. McMahon L.P. Iron deficiency in pregnancy. *Obstet Med.* 2010; 3: 17- 24.
153. Means R.T. Hepcidin and cytokines in anemia. *Hematology.* 2004; 9: 357– 362. Mehdi U., Toto R.D. Anemia, diabetes, and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1320– 1326.
154. Meier P.R., H. Nickerson, K. Olson, R. Berg, J. Meyer. Prevention of iron deficiency anemia in adolescent and adult pregnancies. *Clin Med Res.* 2003; 1: 29- 36.
155. Melis M.A., M. Cau, R. Congiu et al. A mutation in the *TMPRSS6* gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. *Haematologica.* 2008; 93:1473–1479.
156. Meseret A., E. Bamlaku, G. Aschalew, T. Kenaw, M. Seid. Prevalence of anemia and associated risk factors among pregnant women attending antenatal care in Azezo Health Center Gondar Town, Northwest Ethiopia. *J Interdiscipl Histopathol.* 2013; 1 (3): 137- 144.

157. Metzgeroth G., M. Kripp, N. Muller et al. The soluble transferrin receptor (TfR)-F-Index is not applicable as a test for iron status in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47: 1291– 1295.
158. Millard K.N., D.M. Frazer, S.J. Wilkins, G.J. Anderson. Changes in the expression of intestinal iron transport and hepatic regulatory molecules explain the enhanced iron absorption associated with pregnancy in the rat. *Gut.* 2004; 53: 655-660.
159. Milman N., T. Bergholt, L. Eriksen et al. Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed? A randomized dose-response study of 20 – 80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica.* 2005; 84 (3): 238– 247.
160. Milman N., K.E. Byg, A.M. Hvas et al. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol.* 2006; 76 (3): 200- 205.
161. Milman N., K.E. Byg, T. Bergholt, L. Eriksen. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy—myth or reality? *Acta Haematologica.* 2006; 115 (1- 2): 53– 57.
162. Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy—general or individual and in which dose? *Annals of Hematology.* 2006; 85 (12): 821– 828.
163. Milman N. Anemia—still a major health problem in many parts of the world! *Annals of Hematology.* 2011; 90 (4): 369– 377.
164. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Annals of Hematology.* 2011; 90: 1247– 1253.
165. Milman N. Oral Iron Prophylaxis in Pregnancy: Not Too Little and Not Too Much! *J Pregnancy.* 2012; 2012: 514- 545.

166. Mirzaie F., N. Eftekhari, S. Goldozeian, J. Mahdavinia. Prevalence of anemia risk factors in pregnant women in Kerman, Iran. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2010; 8 (2): 266- 269.
167. Modell B., M. Darlison. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008; 86: 480– 487.
168. Molloy A.M., P.N. Kirke, L.C. Brody et al. Effects of folate and vitamin B 12 deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull*. 2008 Jun; 29 (2 Suppl): 101- 111; discussion 112- 115.
169. Morrison J., P. Marc. Anemia associated with pregnancy. *Glob. libr. women's med*. 2011; 1756- 2228.
170. Mudiyanse R.M. Thalassemia treatment and prevention in Uva province, Sri Lanka: a public opinion survey. *Hemoglobin*. 2006; 30: 275– 289.
171. Munoz M., C. Breyman et al. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/ adjunct to allogenic blood transfusion. *Vox Sang* 2008; 94: 172- 183.
172. Murray-Kolb L.E., J.L. Beard. Iron deficiency and child and maternal health. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89 (3): 946– 950.
173. Nagababu E., S. Gulyani, J.C. Earley, G.G. Roy, P.M. Mark. Iron- deficiency anemia enhances red blood cell oxidative stress. *Free Radic Res*. 2008 Sep; 42 (9): 824– 829.
174. Nassar A.H., I.M. Usta, J.B. Rechdan, S. Koussa, A. Inati, A. Taher. Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome of mothers and newborns. *Am J Hematol*. 2006; 81: 499– 502.
175. Nassar A.H., I.M. Usta, A.M. Taher.  $\beta$ - Thalassemia intermedia and pregnancy: should we anticoagulate? *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 4 (6): 1413- 1414.

176. Ndiaye M., K. Siekmans, S. Haddad, O. Receveur. Impact of a positive deviance approach to improve the effectiveness of an iron-supplementation program to control nutritional anemia among rural Senegalese pregnant women. *Food Nutr Bull.* 2009; 30: 128- 136.
177. Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. *Advances in Hematology.* 2010; 2010, Article ID 750643.
178. Nemeth E., S. Rivera, V. Gabayan et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004; 113: 1271– 1276.
179. Nemeth E., E.V. Valore, M. Territo, G. Schiller, A. Lichtenstein, T. Ganz. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003; 101: 2461– 2463.
180. Noronha J.A., A. Bhaduri, H. Vinod, A. Kamath. Maternal risk factors and anaemia in pregnancy: a prospective retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol.* 2010 Feb; 30 (2):132- 136.
181. Nybo M., L. Friis-Hansen, P. Felding, N. Milman. Higher prevalence of anemia among pregnant immigrant women compared to pregnant ethnic Danish women. *Annals of Hematology.* 2007; 86 (9): 647– 651.
182. O'Brien K., N. Zavaleta, S. Abrams, L. Caulfield. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 924- 930.
183. O'Connell N. Anaemia: a silent complication of diabetes. [www.idf.org](http://www.idf.org). [http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article\\_51\\_en.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/article_51_en.pdf). Published 2003.
184. O'Farrill-Santoscoy F., M. O'Farrill-Cadena, L.E. Frago-Morales. Evaluation of treatment of iron deficiency anemia in pregnancy. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 Jul; 81 (7): 377- 381.

185. Oliveria M.J., F.B. Michelazzo, J. Stefanello, P. Rondo. Influence of iron on vitamin and nutritional status. *Nutr Rev.* 2008; 66: 141- 144.
186. Origa R., A. Piga, G. Quarta et al. Pregnancy and beta-thalassemia: an Italian multicenter experience. *Haematologica.* 2010; 95: 376- 381.
187. Ortiz R., J. Toblli, J. Romero et al. Erratum to: Efficacy and safety of oral iron (III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25: 206.
188. Palma S., R. Perez- Iglesias, D. Prieto, R. Pardo, J. Liorca, M. Delgado-Rodriguez. Iron but not folic acid supplementation reduces the risk of low birthweight in pregnant women without anaemia: a case control study. *J. Epidemiol. Community Health.* 2008; 62: 120- 124.
189. Pape A., O. Habler. Alternatives to allogeneic blood transfusions. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2007; 21: 221– 239.
190. Pasricha S., S. Flecknoe- Brown, K. Allen et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust* 2010; 193 (9): 525-532.
191. Patel S. et al. Safety and efficacy of parenteral iron sucrose complex therapy in iron deficiency anemia in antenatal and postnatal women. *International Journal of Medical Science and Public Health.* 2013; 374.
192. Pathak P., U. Kapil, C.S. Yajnik et al. Iron, folate and vit. B 12 stores among pregnant women in a rural area of Haryana State, India. *Food Nutr Bull.* 2007 Dec; 28 (4): 435- 438.
193. Patterson J.A., C.I. Roberts, J.R. Bowen, D.O. Irving, J.P. Isbister, J.M. Morris, J.B. Ford. Blood transfusion during pregnancy, birth, and the postnatal period. *Obstet Gynecol.* 2014 Jan; 123 (1): 126- 133.

194. Pavord S., B. Myers, S. Robinson et al. UK guidelines on the management of iron deficiency anemia in pregnancy. *British Committee for Standards in Haematology* 2011; 1- 33.
195. Peña-Rosas J.P., L.M. De-Regil, T. Dowswell, F.E. Viteri. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7.
196. Peters M., H. Heijboer, F. Smiers et al. Diagnosis and management of thalassaemia. *BMJ.* 2012 Jan; 344: 228.
197. Pinho-Pompeu M., F.G. Surita, D.A. Pastore, D.S. Paulino, E. Pinto, J.L. Silva. Anemia in pregnant adolescents: impact of treatment on perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 17:1- 5.
198. Poole J.H. Thalassaemia and pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2003 Jul-Sep; 17 (3): 196- 208.
199. Price E.A, S.L. Schrier. Unexplained aspects of anemia of inflammation. *Adv Hematol.* 2010; 2010: 508- 739.
200. Qunibi W.Y. The efficacy and safety of current intravenous iron preparations for the management of iron- deficiency anemia: a review. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 399- 412.
201. Raj D.S. Role of interleukin-6 in the anemia of chronic disease. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38: 382.
202. Ramakrishnan U., R. Yip. Experiences and Challenges in Industrialized Countries: Control of Iron Deficiency in Industrialized Countries *J. Nutr.* 2002; 132: 820- 824.
203. Rampton D., J. Folkersen, S. Fishbane, M. Hedenus, S. Howaldt, F. Locatelli, S. Patni, J. Szebeni, G. Weiss. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica.* 2014; 99: 1671- 1676.

204. Rege K., J. Bamber, M.C. Slack, S. Arulkumaran, P. Cartwright, D. Stainsby et al. Blood Transfusions in Obstetrics. RCOG Green Top Guidelines NO.47.2007. <http://www.rcog.org.uk/files/rcog.corp/uploadedfiles/GT47BloodTransfusions1207amended.pdf>.
205. Reveiz L., G.M. Gyte, L.G. Cuervo, A. Casasbuenas. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; (10): CD003094.
206. Ribot B., N. Aranda, F. Viteri, C. Hernández-Martínez, J. Canals, V. Arijá. Depleted iron stores without anaemia early in pregnancy carries increased risk of lower birthweight even when supplemented daily with moderate iron. *Hum Reprod.* 2012 May; 27 (5): 1260- 1266.
207. Rioux F.M., C.P. Leblanc. Iron supplementation during pregnancy: what are the risks and benefits of current practices? *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007; 32: 282-288.
208. Roberts D.J., D. Rees, J. Howard et al. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 4: CD004450.
209. Roberts D.J., S.J. Brunskill, C. Doree, S. Williams, J. Howard, C.J. Hyde. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (3): CD004839.
210. Ronnenberg A.G., R.J. Wood, X. Wang, L. Wang, H. Xing, C. Chen, D. Chen, W. Guang, A. Huang, X. Xu. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J. Nutr.* 2004; 134: 2586- 2591.
211. Rosmawati N., S.M. Nazria, I. Mohd. The Rate and Risk Factors for Anemia among Pregnant Mothers in Jerreh Terengganu, Malaysia. *J Community Med Health Educ.* 2012; 2: 5.

212. Rouse D.J., C. MacPherson, M. Landon, M.W. Varner et al. Blood transfusion and cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2006; 108: 891- 897.
213. Rumsey S.E., B. Hokin, P.J. Magin, D. Pond. Macrocytosis- an Australian general practice perspective. *Aust Fam Physician.* 2007; 36 (7): 571– 572.
214. Rund D., E. Rachmilewitz. Beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 2005; 353 (11): 1135– 1146.
215. Sanghvi T.G., P.W. Harvey, E. Wainwright. Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation. *Food Nut Bull.* 2010; 31: 100– 107.
216. Santiago M. Thalassemia trait. *The Nurse Practitioner.* 2009; 34: 12- 14.
217. Santiago P. Ferrous versus Ferric Oral Iron Formulations for the Treatment of Iron Deficiency: A Clinical Overview. *The Scientific World Journal.* 2012; 2012, Article ID 846824.
218. Sant-Rayn P. Should we screen for iron deficiency anaemia? A review of the evidence and recent recommendations. *Pathology.* 2012; 139-147.
219. Sarah K., A.G. Chad, H.R. Phillips. The effects of anemia on pregnancy outcome in patients with pyelonephritis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2013; 780- 960.
220. Schantz- Dunn J. The use of blood in obstetrics and gynecology in the developing world. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4: 86– 91.
221. Schulze K., Ch. Parul, I. Ruczinski et al. Hcpidin and iron status among pregnant women in Bangladesh. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 (3): 451-456.
222. Schumann K., N. Solomons, M. Romero-Abal, M. Orozco, G. Weiss, J. Marx. Oral administration of ferrous sulfate, but not of iron polymaltose or sodium iron ethylenediaminetetraacetic acid (NaFeEDTA), results in a substantial increase of

- non-transferrin- bound iron in healthy iron- adequate women. *Food Nutr Bull.* 2012; 33: 128- 136.
223. Scientific Advisory Committee on Nutrition. Iron and Health. 2010. [http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\\_iron\\_and\\_health\\_report\\_web.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_iron_and_health_report_web.pdf). Published 2010
224. Seck B.C., R.T. Jackson. Providing iron/folic acid tablets free of charge improves compliance in pregnant women in Senegal. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009; 103 (5): 485– 492.
225. Seck B.C., R.T. Jackson. Determinants of compliance with iron supplementation among pregnant women in Senegal. *Public Health Nutr.* 2008; 11 (6): 596– 605.
226. Seid M.H., R.J. Derman, J.B. Baker, W. Banach, C. Goldberg, R. Rogers. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: (435) 1– 7.
227. Seifried E., H. Klueter, C. Weidmann et al. How much blood is needed? *Vox Sang.* 2011; 100: 10– 21.
228. Siega-Riz A.M., A.G. Hartzema, C. Turnbull, J. Thorp, T. McDonald, M.E. Cogswell. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194 (2): 512–519.
229. Shafi D., S.V. Purandare, A.V. Sathe. Iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous versus oral route. *J Obstet Gynaecol India.* 2012 Jun; 62 (3): 317- 321.
230. Shander A., L.T. Goodnough. Objectives and limitations of bloodless medical care. *Curr Opin Hematol.* 2006; 13: 462– 470.
231. Shander A., I. Gross, S. Hill, M. Javidroozi, S. Sledge. College of American

- Pathologists. A new perspective on best transfusion practices. *Blood Transfus.* 2013; 11: 193– 202.
232. Shao J., J. Lou, R. Rao, M.K. Georgieff, N. Kaciroti, B.T. Felt, Z. Zhao, B. Lozoff. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J. Nutr.* 2012; 142: 2004- 2009.
233. Sharma J.B., M. Shankar. Anemia in pregnancy. *JIMSA.* 2010; 23 (4).
234. Sharma A., R. Patnaik, S. Garg, P. Ramachandran. Detection and management of anaemia in pregnancy in an urban primary health care institution. *Indian J Med Res.* 2008 Jul; 128 (1): 45- 51.
235. Sharma J.B., S.D. Bumma, R. Saxena, S. Kumar, K.K. Roy, N. Singh, P. Vanamail. Cross sectional, comparative study of serum erythropoietin, transferrin receptor, ferritin levels and other hematological indices in normal pregnancies and iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 203: 99- 103.
236. Sheiner E., A. Levy, R. Yerushalmi, M. Katz. Beta-Thalassemia minor during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 103: 1273- 1277.
237. Shrivastava D., S. Inamdar, S. Bhute, A. Singh. Effectiveness of Intravenous Iron Sucrose in Management of Iron-Deficient Anemia of Pregnancy at Rural Hospital Set Up. *J Obstet Gynaecol India.* 2012; 62 (2): 154– 157.
238. Siega-Riz A.M., A.G. Hartzema, C. Turnbull et al. The effects of prophylactic iron given in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 512- 519.
239. Silvestri L, A. Pagani, A. Nai, I. de Domenico, J. Kaplan, C. Camaschella. The serine protease matrilysin-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation by cleaving membrane hemojuvelin. *Cell Metabolism.* 2008; 8 (6): 502–511.

240. Sirichotiyakul S., C. Wanapirak, K. Srisupundit, S. Luewan, T. Tongsong. A comparison of the accuracy of the corpuscular fragility and mean corpuscular volume tests for the alpha-thalassemia 1 and beta-thalassemia traits. *International Journal of Gynecology & Obstetric.*, 2009; 107(1): 26.
241. Smithers L.G. et al. Anaemia of pregnancy, perinatal outcomes and children's developmental vulnerability: a whole-of-population study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2014; 381- 390.
242. Sohn Y.S., W. Breuer, A. Munnich, Z.I. Cabantchik. Redistribution of accumulated cell iron: a modality of chelation with therapeutic implications. *Blood*. 2008; 111:1690–1699.
243. Souza A., Permezel M., Anderson M. et al. Antenatal erythropoietin and intra-operative cell salvage in a Jehovah's Witness with placenta praevia. *BJOG*. 2003; 110: 524– 526.
244. Stables D., J. Rankin. Anaemia and clotting disorders. *Physiology in childbearing with anatomy and related biosciences*. 3rd ed. Edinburgh: Bailliere Tindall, Elsevier, 2010.
245. Stanley L., E. Schrier, M. Angelucci. New strategies in the treatment of the Thalassemias. *Annual Review of Medicine*. 2005; 56: 157- 171.
246. Stark K.D., R.J. Pawlosky, S. Beblo et al. Status of plasma folate after folic acid fortification of the food supply in pregnant African American women and the influences of diet, smoking, and alcohol consumption. *Am J Clin Nutrition*. 2005; 81 (3): 669- 677.
247. Steer J.P. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2015; 71 (suppl): 1285– 1287.
248. Stevens G.A., M.M. Finucane, L.M. De-Regil et al. Global, regional, and national trends in hemoglobin concentration and prevalence of total and severe

- anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet Global Health* 2013; 1(1): 16- 25.
249. Subbaraman R., B. Devaleena, P. Selvamuthu, T. Yeptthomi, S.S. Solomon, K.H. Mayer et al. Factors associated with anaemia in HIV-infected individuals in southern India. *Int J STD AIDS*. 2009; 20: 489– 492.
250. Sukrat B. The prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women in Nakhonsawan, Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93(7):765-770.
251. Sullivan K.M., Z. Mei, L. Grummer-Strawn, I. Parvanta. Haemoglobin adjustments to define anaemia. *Trop Med Int Health*. 2008; 13: 1267– 1271.
252. Taher A., G. Mehio, D. Bignamini, A. Kattamis, E. Rachmilewitz, M. Cappellini. The incidence of thromboembolic events among 8860 patients with thalassemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Blood* 2004; 104 (Suppl. 1): 3623.
253. Tan S., H. Li, X. Gao, S. Xiang, Q. He, L. Zhang et al. Influential factors for anemia in pregnancy based on a nested case-control study in Changsha. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016; 41(6): 619- 625.
254. Taylor M.Y., J. Wyatt-Ashmead, J. Gray et al. Pregnancy loss after first-trimester viability in women with sickle cell trait: time for a reappraisal? *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194 (6): 1604- 1608.
255. Tayupova I. M. To the question of rational nutrition, micronutrient status correction, prevention and treatment of iron deficiency in pregnancy. *Vopr Pitan*. 2015; 84 (2): 25- 33.
256. Theodoridou S., M. Alemayehou, N. Prappas et al. Carrier screening and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. A study of indigenous and immigrant couples in Northern Greece, over the last 5 years. *Hemoglobin*. 2008; 32: 434– 439.

257. Theurl I., E. Aigner, M. Theurl, M. Nairz, M. Seifert et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009; 113 (21): 5277- 5286.
258. Thomas C., L. Thomas. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002; 48: 1066– 1076.
259. Thomas C., U. Kobold, L. Thomas. Serum hepcidin-25 in comparison to biochemical markers and hematological indices for the differentiation of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49: 207.
260. Tita A.T.N., J.R. Biggio, V. Chapman, C. Neely, D.J. Rouse. Perinatal and maternal outcomes in women with sickle or hemoglobin C trait. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 1113- 1119.
261. Tiwari AK., A. Mahdi, S. Chandyan et al. Oral iron supplementation leads to oxidative imbalance in anemic women: a prospective study. *Clin Nutr* 2011; 30: 188- 193.
262. Toblli J.E., G. Cao, L. Olivieri, M. Angerosa. Effects of iron deficiency anemia and its treatment with iron polymaltose complex in pregnant rats, their fetuses and placentas: oxidative stress markers and pregnancy outcome. *Placenta.* 2012; 33: 81– 87.
263. Toblli J.E., G. Cao, L. Olivieri et al. Comparative study of gastrointestinal tract and liver toxicity of ferrous sulfate, iron amino chelate and iron polymaltose complex in normal rats. *Pharmacology* 2008; 82: 127- 137.
264. Todd G. and the A.D.A.M. Editorial team. Total iron binding capacity: Medlineplus Medical Encyclopedia. Nlm.nih.gov. N.p., 2015.
265. Tolentino K., J.F. Friedman. An update on anemia in less developed countries. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77: 44- 51.

266. Toumba M., A. Sergis, C. Kanaris et al. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Dec; 5 (2): 642- 648.
267. Trairisilp K., S. Luewan, T. Tongsong. Pregnancy outcomes in women complicated by thalassemia syndrome at Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *Arch Gynecol Obstet.* 2009; 279 (5): 685- 689.
268. Trent R.J.A. Diagnosis of the haemoglobinopathies. *Clin Biochem Rev.* 2006; 27: 27– 38.
269. Tsatalas C., P. Chalkia, D. Pantelidou, D. Margaritis, G. Bourikas, E. Spanoudakis. Pregnancy in beta-thalassemia trait carriers: an uneventful journey. *Hematology.* 2009 Oct; 14 (5): 301- 303.
270. UN System Standing Committee on Nutrition. 6th report on the world nutrition situation: progress in nutrition. UN System Standing Committee on Nutrition, Geneva; 2010.
271. Unlubilgin E., O. Kandemir, S. Yalvac, L. Cakir, A. Haberal. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (6): 1335- 1340.
272. Vanderjagt D.J., I.A. Ujah, A. Patel. Subclinical vitamin B 12 deficiency in pregnant women attending an antenatal clinic in Nigeria. *J Obstet Gynaecol.* 2009 May; 29 (4): 288- 295.
273. van Eijk L.T., A.S. John, F. Schwoebel et al. Effect of the antihepcidin Spiegelmer lexaptetid on inflammation-induced decrease in serum iron in humans. *Blood.* 2014; 124: 2643.
274. van Santen S., J. Kroot, G. Zijdeveld et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. *Clin Chem Lab Med* 2012; 14: 1- 7.
275. van Vyck D.B., M.G. Martens, M.H. Seid et al. Intravenous ferric

- carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 267- 278.
276. van Wyck D.B., A. Mangione, J. Morrison, P.E. Hadley, J.A. Jehle, L.T. Goodnough. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009; 49: 2719– 2728.
277. Varela-Moreiras G., M.M. Murphy, J.M. Scott. Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutr Rev.* 2009 May; 67 (Suppl 1): 69- 72.
278. Vazirinejad R., A. Esmaeili, H. Vazirinejad, G. Hassanshah. Ferritin concentration and pregnancy outcome: linear models for predicting birthweight and birth length. *Food Nutr Bull.* 2007; 28: 419- 425.
279. Veltri F., S. Decaillet, P. Kleynen, L. Grabczan, J. Belhomme, S. Rozenberg, T. Peppersack, K. Poppe. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered? *Eur J Endocrinol.* 2016 Sep; 175(3):191- 199.
280. Viana M.B. Anemia and infection. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.* 2011; 90- 92.
281. Viteri F.E., E. Casanueva, M.C. Tolentino, J. Díaz-Francés, A.B. Erazo. Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic women. *Reproductive Toxicology.* 2012; 34 (1): 125– 132.
282. Wågström E., A. Akesson, M. van Rooijen, B. Larson, K. Bremme. Erythropoietin and intravenous iron therapy in postpartum anaemia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86: 957- 966.
283. Watson S., K. Kendrick. Management of anemia and blood transfusion in critical care- implementing national guidelines in ICU. *BMJ Quality Improvement*

Reports, 2014.

284. Weiss G. Iron, infection and anemia-a classical triad. *Wien Klin Wochenschr.* 2002; 114: 357- 367.
285. Weiss G. Pathogenesis and treatment of anaemia of chronic disease. *Blood Rev.* 2002; 16: 87- 96.
286. Wilson N., F.K. Ceesay, J.M. Hibbert, A. Driss, S. Obed, A. Adjei, R. Gyasi, W. Anderson, J. Stiles. Pregnancy outcomes among patients with Sickle Cell Disease at Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana: Retrospective Cohort Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2012; 86: 936- 942.
287. Wiradnyani L. A., H. Khusun, E.L. Achadi, D. Ocviyanti, A.H. Shankar. Role of family support and women's knowledge on pregnancy- related risks in adherence to maternal iron- folic acid supplementation in Indonesia. *Public Health Nutr.* 2016; 16:1-11.
288. Wong L., S. Smith, M. Gilstrop, R. Derman, S. Auerbach, N. London, S. Lenowitz, H. Bahrain, J. McClintock, M. Auerbach. Safety and efficacy of rapid (1,000 mg in 1 hr) intravenous iron dextran for treatment of maternal iron deficient anemia of pregnancy. *Am J Hematol.* 2016; 91(6):590- 593.
289. Wood J.C., C. Enriquez, N. Ghugre, J.M. Tyzka, S. Carson, M.D. Nelson, T. Coates. MRI R2 and R2 mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle-cell disease patients. *Blood* 2005; 106: 1460– 1465.
290. World Health Organisation. Healthy eating during pregnancy and breastfeeding. Geneva; 2001.
291. World Health Organisation, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/)

9789241596107.pdf. Published 2007.

292. World Health Organisation. Weekly iron and folic acid supplementation programmes for women of reproductive age. Manila; 2011.
293. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva; 2011.
294. Wrighting D.M., N.C. Andrews. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood*. 2006; 108 (9): 3204– 3209.
295. Yang A., J. Zhao, M. Lu, Y. Gu, Y. Zhu, D. Chen, J. Fu. Expression of hepcidin and ferroportin in the placenta, and ferritin and transferrin receptor 1 levels in maternal and umbilical cord blood in pregnant women with and without gestational diabetes. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (8).pii: E766.
296. Yasa B., L. Agaoglu, E. Unuvar. Efficacy, tolerability, and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate. A randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. *Int J Pediatr* 2011; 2011: 520- 524.
297. Yi S.W., Y.J. Han, H. Ohrr. Anemia before pregnancy and risk of preterm birth, low birth weight and small- for- gestational age birth in Korean women. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Apr; 67 (4): 337- 342.
298. Zhang Q., C.V. Ananth, G.G. Rhoads, Z. Li. The impact of maternal anemia on perinatal mortality: a population-based, prospective cohort study in China. *Ann Epidemiol*. 2009; 19: 793– 799.
299. Zhao G., G. Xu, M. Zhou, Y. Jiang, Bl. Richards, K.M. Clark, N. Kaciroti et al. Prenatal iron supplementation reduces maternal anemia, iron deficiency and iron deficiency anemia in a randomized clinical trial in rural China, but iron deficiency remains widespread in mothers and neonates. *J. Nutr*. 2015; 145: 1916- 1923.
300. Zhao N., A.S. Zhang, C.A. Enns. Iron regulation by hepcidin. *J Clin Invest*. 2013; 123: 23- 37.

---







