

На правах рукописи

АИАРИ Манел

**РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕПЦИДИНА И ЭНДОГЕННОГО
ЭРИТРОПОЭТИНА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ПРИ
АНЕМИЯХ БЕРЕМЕННЫХ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Иваново - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук, профессор

**Миров Игорь Михайлович,
Демихов Валерий Григорьевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
профессор кафедры акушерства и
гинекологии педиатрического факультета
ФГБОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Шалина Раиса Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и
гинекологии с курсом перинатологии
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Галина Татьяна Владимировна

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» июня 2017 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.028.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России и на сайте: www.niimid.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Панова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИССЕРТАЦИИ

Актуальность исследования

Анемии беременных (АБ) до сих пор остаются одной из серьезных проблем здравоохранения в области охраны материнства и детства [Радзинский, В.Е., 2008; Khaskheli M.N. et al., 2016; World Health Organization, 1997]. Распространенность данной патологии достаточно высока в России, странах бывшего СССР, особенно среднеазиатском регионе, а также развивающихся странах Юго-Восточной Азии, в Индии и Африканском континенте. При этом АБ ассоциируются с рядом неблагоприятных последствий, среди которых наиболее значимую доказательную базу имеют увеличение риска преждевременных родов (<37 недель), повышенный риск маловесных новорожденных (<2500 г) и послеродовая материнская депрессия [Виноградова М.А., 2015; Scholl T.O. et al., 1992; Scholl T.O., Reilly T., 2000; Corwin E.J. et al., 2003]. Железодефицитная анемия (ЖДА) долгое время считалась наиболее частым видом анемий, развивающихся во время беременности. Однако в исследовании В.Г. Демихова (2003) и в одном из крупных исследований распространенности дефицита железа (ДЖ) в США (Camden Study 2001-2007) было показано, что количество нежелезодефицитных анемий у беременных больше, чем ЖДА [Демихов В.Г., 2003; Scholl T.O., 2011]. Этот и другие факты, в частности, установленный феномен неадекватно низкой продукции эритропоэтина (ЭПО) степени тяжести анемии, синдром системного воспалительного ответа, обусловленный избыточной продукцией провоспалительных цитокинов, позволили сформулировать гипотезу мультифакторного патогенеза АБ, которая является основной в настоящее время [Демихов В.Г., 2015]. Было показано, что АБ может проявляться как один, а чаще комбинация из двух или трех железодефицитных синдромов (ЖДС): абсолютный дефицит железа, функциональный ДЖ и депонирование железа [Goodnough, L.T., 2012]. Многие авторы считают, что АБ относятся к состояниям, дифференциальная диагностика при которых трудна и требует тщательного анализа нарушений эритропоэза и метаболизма железа [Waters H.M., Seal L.N., 2001]. По этой причине дифференциальная диагностика и выбор терапевтической тактики при АБ, особенно во второй половине беременности, представляют трудную задачу. К сожалению, в акушерской практике дифференциальная диагностика АБ часто основывается только на показателях Hb и сывороточного железа (СЖ), что не позволяет выделить тот или иной ведущий ЖДС и, следовательно, выбрать правильную тактику терапии. Тест на ферритин сыворотки (ФС), как метод “золотого стандарта” диагностики ДЖ плохо внедряется в работу медицинских организаций 1 и 2 уровня. К тому же возможности его применения ограничиваются характерными свойствами острофазового белка. В связи с этим большой интерес вызывает гепцидин (ГЦ) – белок, образующийся в гепатоцитах, который в настоящее время считается основным регулятором обмена железа и ключевым фактором в развитии анемии воспаления. Показано, что данный тест мог бы быть полезным в дифференциальной диагностике анемий в клинической практике. Предлагается использовать ГЦ в качестве предиктора эффективности пероральной ферротерапии [Bregman D.V. et al., 2013]. Однако, данных о роли ГЦ при физиологической беременности и в развитии АБ недостаточно.

Несмотря на то, что пероральная ферротерапия является “золотым стандартом” при АБ, внутривенные препараты железа и рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) все шире используются в акушерской практике. Одной из клинических ситуаций, при которых врачу приходится делать выбор между гемотрансфузией, внутривенной и комбинированной с

рчЭПО ферротерапией является АБ, которая “обнаруживается” за 2-3 недели до родов. При этом данных о сравнительной эффективности внутривенной и рчЭПО терапии практически нет.

Таким образом, актуален поиск современных диагностических тестов, которые могли бы улучшить возможности трудной дифференциальной диагностики АБ, сделать более рациональной лечебно-диагностическую тактику. Целесообразно определить наиболее эффективный метод терапии АБ, который можно было бы использовать для быстрого повышения Hb, например за 2-3 недели до родоразрешения.

Степень разработанности темы исследования

Анализ литературных данных свидетельствует, что роль ГЦ во время беременности недостаточно изучена. В зарубежной литературе этой теме посвящен один литературный обзор М.Д. Koenigetal. (2014), в котором авторы указывают, что малое количество исследований с небольшим количеством беременных не позволяют сделать однозначных выводов о значении ГЦ при нормальной и патологической беременности. Подчеркивается, что концентрация ГЦ снижается во время беременности, однако не указываются возможные причины такого снижения. Указывается на необходимость продолжения исследований по изучению ГЦ у беременных, в частности определения его роли как диагностического маркера.

В одном из исследований, проведенных в России на небольшой группе беременных, была предпринята попытка оценить роль ГЦ в развитии анемии беременных [Никифорович И.И., Литвинов А.В., Иванян А.Н., 2010]. Количество “гепцидина” в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA), основанного на принципе конкурентного связывания. Были отмечены очень высокие уровни показателя у беременных, что дает основания предполагать, что авторы исследования определяли уровень прогормона – прогепцидина, не имеющего диагностической ценности. По мнению авторов, уровень определяемого ими показателя в сыворотке крови позволяет дифференцировать анемию хронических болезней (АХБ) от ЖДА во время беременности. Авторами получен патент на изобретение “Способ дифференциальной диагностики анемии у беременных” (RU 2407011 С1), что подчеркивает актуальность проблемы.

Цель исследования

На основании оценки концентраций гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови оптимизировать лечебно-диагностическую тактику при анемиях у женщин во второй половине беременности.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию гепцидина в сыворотках крови здоровых женщин в различные trimestры беременности.
2. Оценить уровни гепцидина при различных анемиях беременных и установить диагностическую ценность теста на гепцидин.
3. Определить значения эндогенного эритропоэтина и оценить адекватность продукции эритропоэтина при ЖДА и анемиях смешанного генеза у беременных.
4. Сравнить эффективность внутривенной и комбинированной с рекомбинантным человеческим эритропоэтином ферротерапии при лечении анемий во второй половине беременности.
5. Определить диагностическую ценность и прогностическую значимость теста на

эритропоэтин для выбора лечебной тактики при анемиях беременных.

Научная новизна исследования

Установлено, что концентрация гепцидина снижается в течение нормальной беременности. Этот процесс может иметь решающее значение в повышении абсорбции железа во 2-3 триместрах, поскольку гепцидин блокирует всасывание железа. Впервые установлена высокая диагностическая ценность теста на гепцидин для диагностики ЖДА у беременных, оптимальная точка разделения 7,4 мкг/л с чувствительностью 97,3%, специфичностью 90,9% и площадью под характеристической кривой (AUC) 0,916.

При обследовании женщин с различными анемиями беременных выявлено, что неадекватно низкая продукция эритропоэтина степени тяжести анемии отмечается не только в группе анемий смешанного генеза (60,9%), но и при ЖДА беременных (35,9%). Этот факт может объяснять высокую резистентность к внутривенной ферротерапии у женщин, не ответивших на лечение пероральными препаратами железа. Впервые установлен диагностический уровень сывороточного эритропоэтина в точке разделения 45 МЕ/л (Sp -100%, Se – 95%), позволяющий прогнозировать ответ на внутривенную ферротерапию.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования получены данные, которые указывают на важную роль гепцидина и эритропоэтина в патогенезе анемий беременных, в частности в процессах регуляции обмена железа и эритропоэза во время беременности. Полученные данные о снижении концентрации гепцидина в течение беременности могут объяснить повышение абсорбции железа во второй половине беременности.

Исследование показало, что тест на гепцидин имеет высокую диагностическую ценность для диагностики ЖДА беременных. При значении гепцидина <7,4 мкг/л тест с высокой вероятностью подтверждает дефицит железа у беременной. Гепцидин >7,4 мкг/л может указывать на высокий риск резистентности к пероральным препаратам железа.

Установлено, что диагностический уровень эритропоэтина >45 МЕ/л позволяет прогнозировать хороший ответ на внутривенную ферротерапию. Разработанный на основании выявленных диагностических критериев гепцидина и эритропоэтина алгоритм выбора лечебной тактики при анемиях во второй половине беременности рекомендован для внедрения в клиническую практику.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Концентрация гепцидина снижается в течение физиологической беременности.
2. Тест на гепцидин имеет высокую диагностическую ценность и точность для диагностики ЖДА беременных. Тест рекомендуется для дифференциальной диагностики анемий беременных.
3. Неадекватно низкая продукция эритропоэтина степени тяжести анемии отмечается и при анемиях смешанного генеза и при ЖДА беременных.
4. Диагностический тест на эритропоэтин может быть предиктором эффективности внутривенной терапии при анемиях во второй половине беременности.
5. Комбинированная с рчЭПО ферротерапия более эффективна для лечения анемии беременных во второй половине беременности, чем применение внутривенных препаратов железа.

6. Для лечения анемии беременных за 2-3 недели до предполагаемого срока родов высокоэффективна комбинированная терапия рчЭПО с внутривенным железом.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации представлены и обсуждены на XXVI Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов (Рязань, декабрь 2013г.); III Межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемии в XXI веке» (Рязань, октябрь 2015 г.); XXVIII Всероссийская научно-техническая конференция студентов, молодых ученых и специалистов (Рязань, декабрь 2015г.); на Рязанской областной научно-практической конференции акушеров-гинекологов (Рязань, март 2016 г.); 21th Congress EHA, Copenhagen, Дания, 2016 г.

Апробация диссертации состоялась на расширенном заседании кафедры акушерства и гинекологии РязГМУ им. акад. И.П.Павлова 03 марта 2017 года, протокол № 1.

Внедрение результатов исследования в практику

Данные, полученные в ходе выполнения работы, используются в преподавании и чтении лекций для студентов на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Алгоритм выбора лечебной тактики при анемиях во второй половине беременности в зависимости от уровня гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови применяется в практике НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и Рязанском областном клиническом перинатальном центре.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 28 работ отечественных и 118 работ иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 31 таблицей и 32 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Работа была выполнена на базах кафедры акушерства и гинекологии (ГБУ РО «Областной клинический перинатальный центр», главный врач – кандидат медицинских наук, Е.И.Петрова) и научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (ректор ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России – доктор медицинских наук, профессор Р.Е. Калинин, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии – кандидат медицинских наук, доцент Л.М.Соломатина, директор научно-клинического центра гематологии, онкологии и иммунологии – доктор медицинских наук, профессор В.Г.Демихов).

Всего обследованы 231 женщина: 78 женщин с физиологическим течением беременности с различным гестационным сроком, 116 беременных с анемиями различного генеза (93 – ЖДА и 23 – анемии смешанного генеза), 27 небеременных женщин с ЖДА и 10 здоровых небеременных женщин. Статистически достоверных различий по возрасту у женщин в исследуемых группах не было выявлено.

Чтобы определить референсные значения гепцидина в сыворотках крови женщин в различные trimestры беременности были обследованы 78 беременных с физиологическим течением беременности и нормальным уровнем Hb – $118,3 \pm 7,22$ г/л, в возрасте $28,8 \pm 0,1$ лет, состоящих на учете в женских консультациях г. Рязани и Рязанской области. Из них у 9 (11,5%) гестационный возраст соответствовал I триместру беременности, у 25 (32,1%) II триместру и у 44 (56,4%) III триместру беременности. Первородящих женщин было 34 (43,6%). Из 44 (56,4%) повторно беременных женщин имели в анамнезе 1 беременность 18 (23,1%), 2 беременности – 17 (21,8%), 3 и более беременностей – 9 (11,5%). У всех женщин определяли сывороточные концентрации ферритина и ГЦ. Контрольную группу составили 10 здоровых небеременных женщин в возрасте $27,0 \pm 5,8$ (19-35) лет с нормальным уровнем Hb – $129,2 \pm 4,6$ (123-139) г/л.

Группы исследуемых женщин были сравнимы по акушерскому анамнезу, за исключением беременных с ЖДА, среди которых преобладали повторнородящие женщины ($p=0,0002$). Статистически достоверные различия в частоте ранее перенесенных гинекологических заболеваний и хирургических вмешательств в группах обследованных женщин не были выявлены ($p>0,05$). У беременных с ЖДА по сравнению с группой физиологического течения беременности статистически достоверно чаще отмечались преждевременные роды, что соответствует литературным данным о том, что дефицит железа у беременных является фактором риска преждевременных родов [Scholl T.O. et al., 1992].

Для оценки концентрации ГЦ в сыворотках крови беременных с различными АБ были обследованы 116 женщин. Впервые анемия была выявлена в I триместре у 22 (19%) из 116 беременных, во II триместре у 70 (60,3 %) женщин и в III триместре у 24 (20,7%) беременных.

Критериями лабораторной диагностики АБ являлись: Hb < 110 г/л в 1 и 3 триместрах и значения Hb < 105 г/л во 2 триместре [Centers of Disease Control (CDC), 1989]. Диагноз ЖДА верифицировали на основании результатов комплекса лабораторных тестов, включавших определение показателей обмена железа: сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) и ФС. Критериями лабораторной диагностики для ЖДА у беременной являлись: ФС < 20 мкг/л, НГЖ < 17%, ОЖСС > 65 мкмоль/л [Шехтман М.М., 1999; Beaumont C. et al., 2009]. Из 116 беременных с анемией у 93 (80,2%) был установлен диагноз ЖДА и у 23 (19,2%) – анемии смешанного генеза. Сыворотки крови беременных с анемией дополнительно обследовали на ЭПО и ГЦ.

По результатам анализа течения беременности и проведенного обследования у беременных с анемией были выявлены различные заболевания. Из них наиболее часто отмечались ранний токсикоз (16,4%) и угроза прерывания беременности (27,6%). Инфекционные заболевания чаще наблюдались у беременных с анемией смешанного генеза, однако, статистически достоверные различия наблюдались только по инфекциям передаваемым половым путем – 30,4% против 8,6% в группе анемий смешанного генеза и ЖДА соответственно.

Изучение сравнительной эффективности внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапии было проведено на 2 группах беременных с анемией. Группу 1 составили 14 беременных женщин со средним гестационным сроком беременности $30,7 \pm 5,5$ недель, концентрацией гемоглобина – $85,1 \pm 7,3$ г/л и доказанным абсолютным дефицитом железа (ФС – $5,9 \pm 3,9$ мкг/л), что являлось необходимым условием терапевтического использования внутривенных препаратов железа. Во вторую группу вошли 14 беременных с анемией,

отобранных случайным образом, со средним гестационным сроком $34,1 \pm 3,2$ недель, концентрацией гемоглобина – $83,9 \pm 9,4$ г/л и ФС – $28,9 \pm 26,9$ мкг/л. (табл. 1).

Таблица 1

Исходные характеристики беременных с анемией, включенных в исследование

Группа	Возраст, годы	Гестационный срок, недели	Нб, г/л	ФС, мкг/л
1, n=14	$p^{1-2}=0,26$	$p^{1-2}=0,06$	$p^{1-2}=0,70$	$p^{1-2}=0,003$
<i>M</i> ± <i>σ</i>	30,6±5,2	30,7±5,5	85,1±7,3	5,9±3,9
<i>Min-Max</i>	(21–38)	(20–37)	(75–96)	(1,3–13,1)
<i>Me</i>	32	32,5	84	4,75
2, n=14				
<i>M</i> ± <i>σ</i>	26,9±5,9	34,1±3,2	83,9±9,4	28,9±26,9
<i>Min-Max</i>	(18–34)	(27–38)	(61–94)	(3,0–80,0)
<i>Me</i>	29	35,5	87	14,5

Среди беременных преобладали женщины в III триместре беременности. Группы были стратифицированы по возрасту, сроку беременности и исходной концентрации Нб.

Беременные 1 группы для лечения анемии получали внутривенный препарат железа. Из 14 пациенток 1-й группы 6 получали карбоксимальтозат железа (Феринжект[®], Вифор, Швейцария) и 8 – железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер, Вифор, Швейцария). Перед введением рассчитывали общую кумулятивную дозу согласно официальной инструкции по медицинскому применению препарата. Беременным 2-й группы (n=14) вводили рчЭПО (Эпокрин, ГосНИИ ОЧБ, Россия) в сочетании с одним из внутривенных препаратов железа: железа (III) гидроксид сахарозный комплекс (Венофер, Вифор, Швейцария) или карбоксимальтозат железа (Феринжект[®], Вифор, Швейцария). РчЭПО вводили в разовой дозе 100 МЕ/кг подкожно три раза в неделю, на курс 6 инъекций. Внутривенные препараты железа использовали по схеме: 200 мг внутривенно 3 раза в неделю, в дни введения рчЭПО, в соответствии с официальной инструкцией по медицинскому применению препаратов. Из 14 беременных второй группы 11 получали Венофер и 3 – Феринжект. Перед началом терапии и затем еженедельно в течение 3 недель определяли показатели гемограммы, количество ретикулоцитов (Ret), концентрацию ФС. Целевой уровень Нб установили как 110 г/л. Во время лечения оценивали возможные неблагоприятные побочные явления.

Методы лабораторной диагностики

Показатели гемограммы (30 параметров), включая концентрацию гемоглобина, количество ретикулоцитов, эритроцитов, тромбоцитов определяли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex 2000i (Япония). Содержание СЖ и ОЖСС определяли на биохимическом анализаторе Accent 300 (Cormey, Польша) с использованием тест-систем фирмы Cormey. НТЖ рассчитывали по формуле СЖ/ОЖСС×100%. Уровень ФС определяли иммунохемилюминисцентным методом на анализаторе Access (BeckmanCoulter, США) с использованием тест-систем фирмы BeckmanCoulter (США). Концентрацию ГЦ в сыворотке крови определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре STAT-FAX 3200 (США) с использованием наборов Hepsidin-25 (Human, PeninsulaLaboratories, LLS, США). Уровень сывороточного ЭПО определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре STAT-FAX 3200 (США) с использованием наборов Biomerica (США).

Статистические методы

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных средств Microsoft Excel и STATISTICA 10 версия. Рассчитывали средние величины (M), стандартное отклонение (SD) и медиану (Me). Данные представлены как $M \pm SD$. Для сравнения качественных переменных использовали непараметрический U -критерий Манна–Уитни и корреляцию по Спирмену. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для оценки прогностической значимости гематологических тестов использовали *ROC анализ* в программе MedCalk® версия 15.8, построенный на основе анализа четырехпольных таблиц. Совокупную оценку чувствительности и специфичности теста определяли с помощью Youden индекса [Nakas C.T., 2010; Youden W.J., 1950]. За оптимальную точку разделения (cut-off point) диагностического теста принимали то значение показателя, для которого получено наиболее высокое значение чувствительности и специфичности, соответствующее наиболее высокому значению Youden индекса. С помощью статистической программы MedCalk® v.15.8 для исследуемого показателя строили характеристическую кривую и рассчитывали AUC с 95% ДИ. Диагностический тест считается тем эффективнее, чем больше AUC. AUC идеального теста равна 1,0, а абсолютно неинформативного теста – 0,5 [Jarvik J.G., 2001].

Для оценки адекватности продукции ЭПО степени анемии в каждой группе беременных с анемией рассчитывали зависимость Hb-ЭПО с получением уравнения линейной регрессии и коэффициента корреляции по Спирмену. Оценка адекватности продукции ЭПО проводили на основании определения отношения логарифма определяемого (O) уровня ЭПО к логарифму предполагаемого (P) уровня ЭПО (O/Plog ЭПО) (Beguin Y. et al., 1993). Продукцию ЭПО считали неадекватно низкой степени анемии при O/Plog ЭПО < 0,8. В качестве математической модели адекватности продукции ЭПО степени анемии использовали зависимость Hb-ЭПО, полученную в эталонной группе из 27 небеременных женщин с ЖДА.

Результаты исследования и их обсуждение.

Гепцидин при физиологическом течении беременности

Таблица 2

Средние значения концентрации гепцидина у беременных и небеременных женщин

Показатель	Гепцидин, мкг/л				
	Беременные				Небеременные, n=10
	Все беременные, n=78	1 триместр, n=9	2 триместр, n=25	3 триместр, n=44	
Среднее значение ($M \pm SD$)	9,2±1,9*	26,4±8,8	15,2±4,1	2,3±0,5	27,4±2,7
<i>Min</i>	0	1,4	0,4	0	18,5
<i>Max</i>	65,8	62,5	65,8	17	43,5
<i>Me</i>	1,95	8,3	3,9	1,15	24,6

* - $p = 0,0000$ (по сравнению с небеременными женщинами)

Средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных составила 26,4±8,8 мкг/л в I триместре беременности, 15,2±4,04 мкг/л во II триместре и 2,3±0,5 в III триместре (табл. 2).

На основании данных, полученных нами при обследовании 78 женщин в разные периоды нормально протекавшей беременности, было установлено значительное снижение концентрации ГЦ в течение беременности (рис. 1).

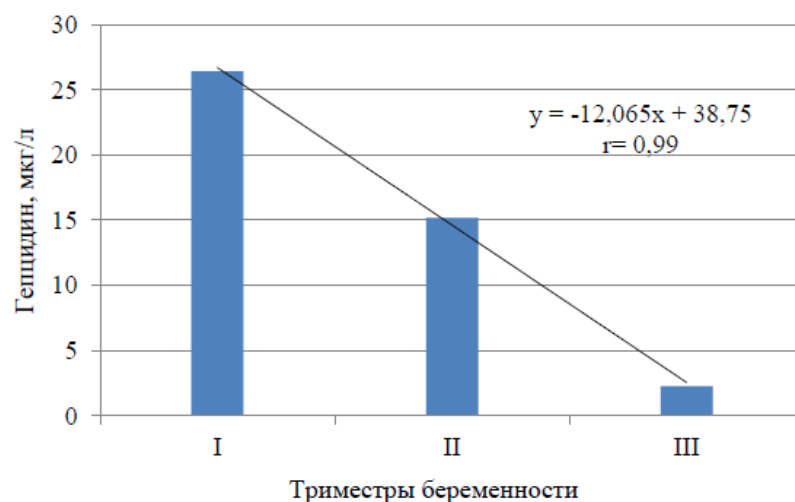


Рис. 1. Средние значения концентрации гепцидина в различные триместры при физиологической беременности (линия тренда указывает на статистически достоверное снижение концентрации гепцидина в течение беременности, $p=0,000$).

Таблица 3

Средние значения концентрации ферритина сыворотки у беременных и небеременных женщин

Показатель	Ферритин, мкг/л				
	Беременные				Небеременные, n=10
	Все беременные, n=78	1 триместр, n=9	2 триместр, n=25	3 триместр, n=44	
Среднее значение ($M \pm SD$)	30,1±22,54*	70,3±29,8	34,9±19,3	19,4±7,9	41,8±11,43
<i>Min</i>	7,8	33,5	13,2	7,8	28
<i>Max</i>	106,5	106,5	87,9	41	65
<i>Me</i>	22,4	64,4	32	16,9	40

*- $p=0,0097$

Средняя концентрация ФС у беременных составила 30,1±22,54 мкг/л и была статистически достоверно ниже, чем средний уровень ФС у небеременных женщин - 41,8±11,43 мкг/л, ($p=0,0097$) (табл. 3). Среднее значение концентрации ФС у женщин в 3 триместре беременности было статистически достоверно ниже, чем в 1 триместре: 19,4±7,9 мкг/л против 70,3±29,8 мкг/л соответственно ($p=0,0000$).

Таким образом, было отмечено значительное снижение концентрации ФС в течение беременности (Рис. 2).

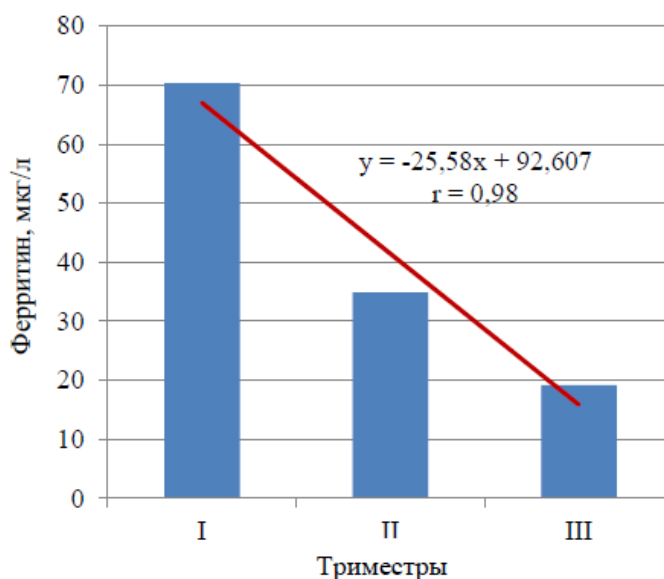


Рис. 2. Средние значения концентрации ФС в различные триместры при физиологической беременности (линия тренда указывает на статистически достоверное снижение концентрации ФС в течение беременности, $p=0,000$).

Статистический анализ показал сильную обратную корреляционную связь между сроком гестационного периода и концентрацией ФС у беременных с $r = -0,72$, что указывало на однонаправленные изменения показателей ФС и ГЦ во время беременности.

Если о снижении ФС в течение нормальной беременности достаточно хорошо известно [Beaton G.H., 2000; Lynch S.R., 2000; Демихов В.Г., 2003], то о динамике ГЦ у беременных данных недостаточно [Hedengran K.K. et al., 2016]. SchulzeK.J. et al. (2008), используя методику определения гепцидина в моче, обследовали 149 беременных и обнаружили прямую зависимость ФС-ГЦ с $R=0,33$ и $p<0,001$. FinkenstedtA., et al. (2012) определяли ГЦ в сыворотках крови беременных и установили прямую зависимость ФС-ГЦ с $R=0,57$ и $p<0,001$. При этом концентрация ГЦ в I триместре составила 16 (4-97) мкг/л, во II – 11 (6-36) мкг/л и в III – 9,5 (1-43) мкг/л. Таким образом, полученные нами и немногочисленные литературные данные статистически достоверно свидетельствуют о снижении концентрации ГЦ в течение беременности и прямой корреляции ГЦ с ФС. Снижение уровня ГЦ к концу беременности можно объяснить известным повышением потребности в железе у женщины, связанным с ростом плода, плаценты и увеличением объема эритроцитарной массы [Beaton G.H., 2000]. Низкий уровень ГЦ способствует повышению абсорбции железа в кишечнике, уровень которой во 2-3 триместрах возрастает в 5-9 раз [Lynch S.R., 2000]. Следовательно, ГЦ выполняет важную функцию регулятора обмена железа во время беременности.

Концентрация эритропоэтина и гепцидина в сыворотках крови беременных с анемией

На основании результатов комплекса лабораторных тестов, включавших определение показателей обмена железа (СЖ, ОЖСС) и ФС 116 беременных с анемией были разделены на две группы: ЖДА ($n=93$) и анемии смешанного генеза ($n=23$). Сыворотки крови беременных с анемией дополнительно обследовали на ЭПО и ГЦ (табл.4).

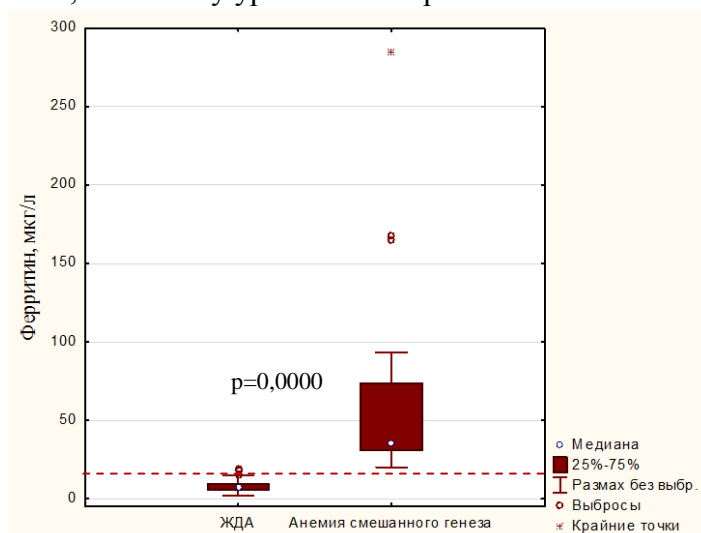
Средние концентрации гепцидина и эритропоэтина в сыворотках крови беременных с ЖДА и анемией смешанного генеза

Вид анемии беременных	Нб, г/л	ФС, мкг/л	ГЦ, мкг/л	ЭПО МЕ/л
ЖДА n=93	97,7±0,87	8,02±0,38 *	3,5±1,12 **	53,8±3,98 ***
Анемия смешанного генеза n=23	97,7±1,41	76,7±18,88	32,3±6,64	32,9±4,46

* - p = 0,0000 ** - p = 0,0000 *** - p = 0,001

Концентрации Нб у беременных с анемиями составили 97,7±0,87 г/л в группе ЖДА и 97,7±1,41 г/л в группе анемий смешанного генеза (p=1,0). Таким образом, группы были стратифицированы по уровню Нб, что является необходимым условием для проведения сравнительного статистического анализа других лабораторных показателей.

Концентрация ФС у беременных с ЖДА была статистически достоверно ниже, чем у беременных с анемиями смешанного генеза - 8,02±0,38 мкг/л против 76,7±18,88 мкг/л соответственно (p=0,0000). Этот показатель указывал на наличие абсолютного дефицита железа у беременных женщин с ЖДА (рис. 3). У беременных с анемиями смешанного генеза запасы железа были нормальными, поскольку уровень ФС превышал 20 мкг/л.



Примечание: ФС меньше 20 мкг/л указывает на абсолютный дефицит железа

Рис. 3. Значения концентрации ФС у беременных с анемиями.

Средняя концентрация ГЦ в сыворотках крови беременных с ЖДА оказалась статистически достоверно ниже, чем у беременных с анемией смешанного генеза: 3,5±1,12 мкг/л против 32,3±6,64 мкг/л соответственно (p= 0,0000) (рис. 4).

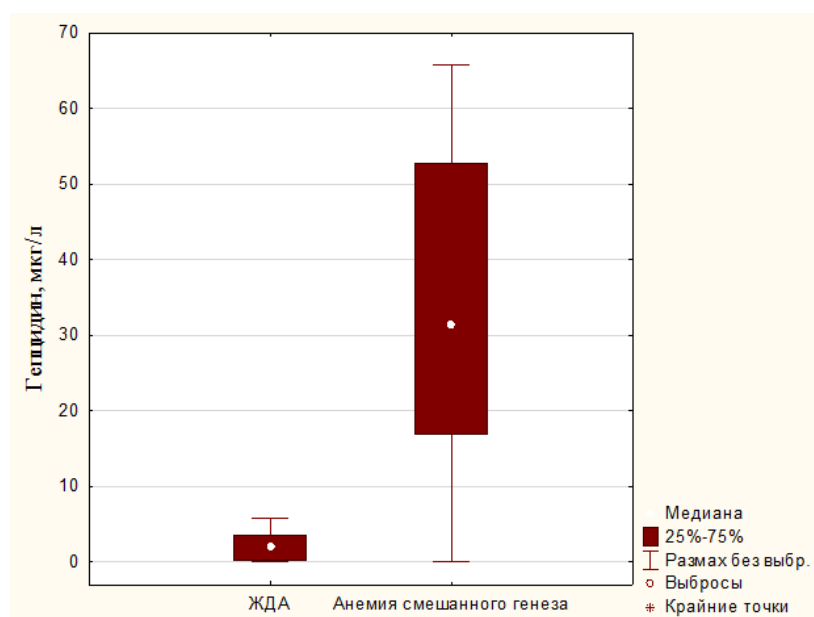


Рис. 4. Значения концентрации ГЦ у беременных с анемиями

Для определения чувствительности и специфичности теста на гепцидин мы использовали группу из 60 беременных. Из них 37 женщин были с ЖДА, 13 с анемией смешанного генеза и 10 с нормальным уровнем Hb. В качестве “золотого стандарта“ для диагностики ЖДА использовали тест на определение уровня ФС. Анализ диагностической ценности теста на ГЦ показал, что максимальные показатели специфичности (90,9%) и чувствительности (97,3%) были выявлены в точке разделения (cut-off) 7,4 мкг/л. Из полученных результатов следует, что если для диагностики АБ использовать тест на гепцидин, то при значении ГЦ <7,4 мкг/л будут выявлены 90% случаев ЖДА.

Характеристическая кривая теста на ГЦ показана на рисунке 5.

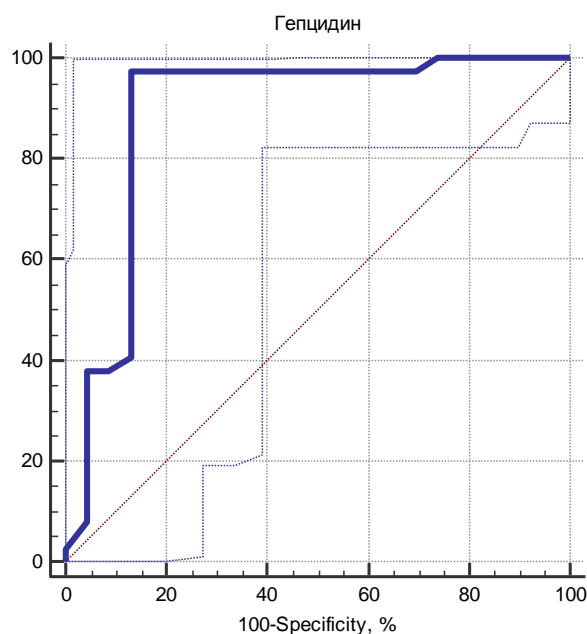


Рис. 5. Характеристическая кривая (ROC) теста на гепцидин для диагностики анемий беременных

Учитывая, что рассчитанная площадь под характеристической кривой (AUC) при точке разделения 7,4 мкг/л, оказалась равной 0,916, диагностическую ценность теста на ГЦ можно считать высокой.

Таким образом, полученные результаты имеют важное значение для дифференциальной диагностики АБ. Впервые установлены значения ГЦ < 7,4 мкг/л характерные для ЖДА беременных, при уровне ГЦ > 7,4 мкг/л диагноз ЖДА маловероятен. Установленный нами пограничный уровень ГЦ = 7,4 мкг/л можно использовать и как предиктор эффективности пероральной ферротерапии. При принятии решения о стартовой терапии беременной с анемией концентрация ГЦ > 7,4 мкг/л в сыворотке крови будет указывать на высокую вероятность резистентности к пероральной ферротерапии и потребовать рассмотреть вопрос об альтернативной лечебной тактике – внутривенной или комбинированной с рчЭПО терапией.

Результаты исследования продукции ЭПО при анемиях беременных

Весьма интересными оказались данные, полученные при изучении адекватности продукции ЭПО степени тяжести АБ (рис. 6).

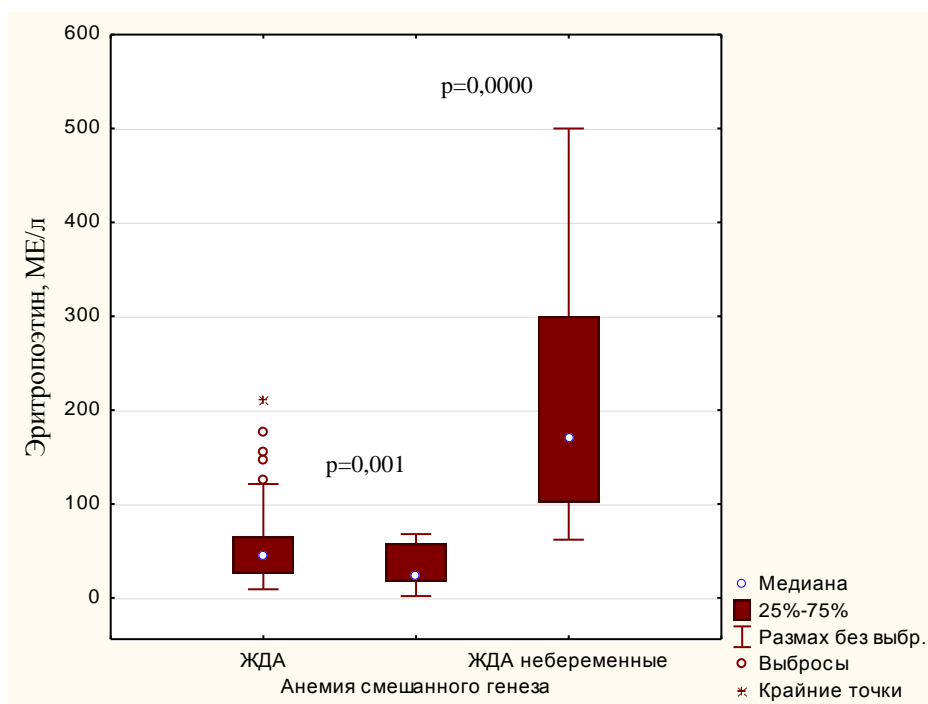


Рис. 6. Значения концентрации сывороточного ЭПО у беременных и небеременных с анемиями.

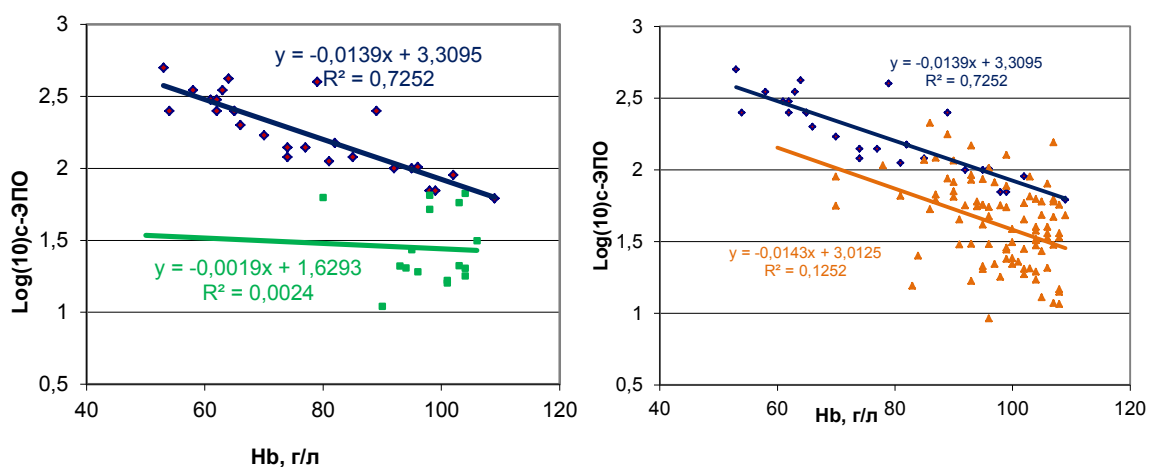
Концентрация сывороточного ЭПО у беременных в группе анемии смешанного генеза составила $32,9 \pm 21,4$ МЕ/л и оказалась статистически достоверно ниже, чем и в группе ЖДА беременных – $53,8 \pm 38,1$ МЕ/л ($p=0,001$), и в контрольной группе – $208 \pm 23,3$ МЕ/л ($p=0,0000$).

Результаты анализа адекватности продукции ЭПО степени тяжести анемии представлены в таблице 5.

Адекватность продукции ЭПО степени тяжести анемии у беременных и небеременных женщин

Вид анемии	Нб, г/л	ЭПО, МЕ/л	Коэффициент корреляции, r	О/Плог (ЭПО)	P
ЖДА, n=93	97,7± 8,4	53,8± 38,1	-0,38	0,83± 0,14	0,0002
Анемия смешанного генеза, n=23	97,7± 6,8	32,9± 21,4	-0,05	0,71± 0,19	0,82
Контрольная группа (небеременные с ЖДА), n=27	76,9± 16,1	208± 23,3	-0,85	1,0± 0,06	0,0000

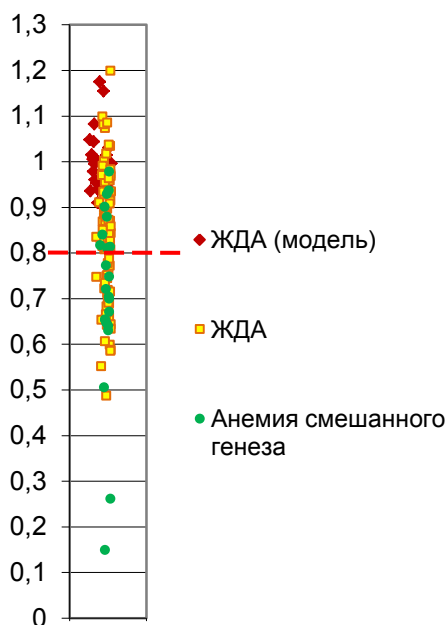
Зависимость Нб-ЭПО при ЖДА беременных показала обратную корреляцию с $R^2 = 0,1252$ при $p=0,0002$ и О/Плог ЭПО = $0,83 \pm 0,14$, что, в целом, свидетельствовало об адекватной продукции ЭПО степени тяжести анемии (рис. 7).



◆ - Модель ЖДА (небеременные) ▲ - ЖДА у беременных-■ - анемия смешанного генеза
Рис. 7. Корреляционная зависимость Нб-ЭПО при анемиях беременных

Продукция ЭПО у беременных с анемиями смешанного генеза была неадекватно низкой степени анемии (гипопрлиферативный эритропоэз) – зависимость Нб-ЭПО статистически недостоверна ($R^2 = 0,0024$ при $p=0,82$; О/Плог ЭПО = $0,71 \pm 0,19$).

В то же время выборочный анализ показал, что случаи анемий с О/Плог ЭПО $< 0,8$ отмечались и в группе анемий смешанного генеза, и в группе ЖДА беременных. Это свидетельствовало о том, что неадекватно низкая продукция ЭПО часто развивается при анемиях беременных (рис. 8). Причинами пониженной продукции ЭПО при анемиях беременных могут быть гиперэстрогемия и избыточная продукция провоспалительных цитокинов плацентой [Benyo D.F. 1997; Gambling L. et al. 2002].



Примечание: Значения $O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$ указывают на неадекватно низкую продукцию ЭПО степени тяжести анемии.

Рис. 8. Показатели $O/P \log \text{ЭПО}$ в группах анемий беременных и контрольной группе (ЖДА модель)

При проведении нами выборочного анализа было установлено, что неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии выявлена у 35,5% беременных с ЖДА и у 60,9% женщин с анемиями смешанного генеза. Следовательно, снижение продукции сывороточного ЭПО ($O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$), которое приводит к развитию гипопролиферативного эритропоэза, статистически достоверно чаще наблюдалось при анемиях смешанного генеза, $p=0,029$. (рис. 9).

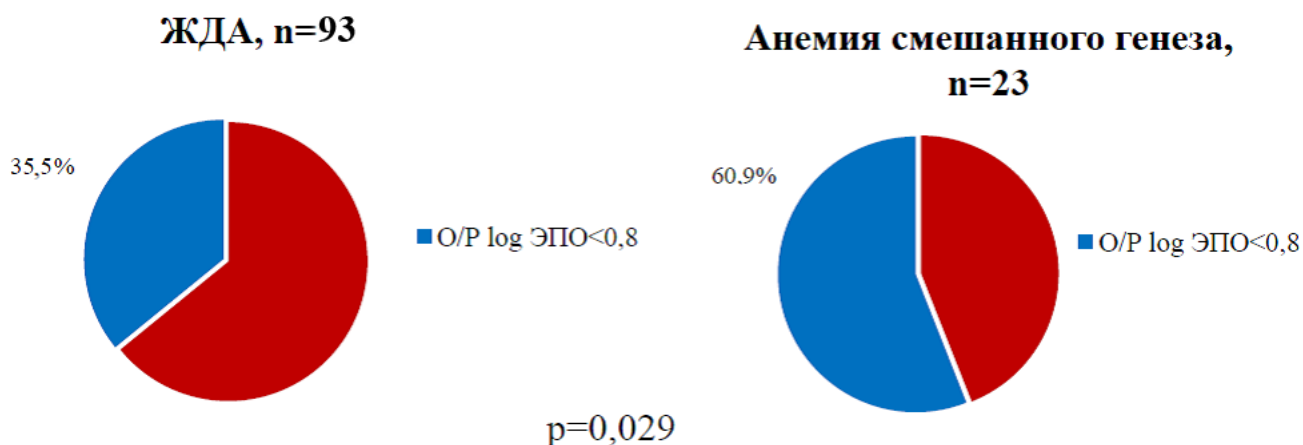


Рис. 9. Удельный вес анемий с неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии ($O/P \log \text{ЭПО} < 0,8$) при различных анемиях беременных.

Таким образом, пониженная продукция ЭПО – частое явление при АБ. Причины этого достаточно хорошо изучены [Mamus S.W. et al. 1985; Benyo D.F. et al. 1997; Jelkmann W. et al. 1992; Mukundan H. et al. 2002, Демихов В.Г. 2011]. Важным для клинической практики является вопрос не только причин, но и возможных последствий неадекватно низкой продукции ЭПО степени тяжести АБ. Она, так же как и повышенный уровень ГЦ может быть частой причиной

резистентности к проводимой ферротерапии. Но если повышенный ГЦ (>7,4мкг/л) определяет резистентность к пероральным препаратам железа, поскольку ГЦ регулирует абсорбцию железа в кишечнике, то уровень ЭПО определяет эффективность внутривенной ферротерапии, так как утилизация циркулирующего в крови железа в костном мозге зависит от эритропоэтической активности эритроидных клеток предшественников. Поэтому необходимо было установить прогностически значимый уровень ЭПО, позволяющий ожидать максимальный ответ на лечение внутривенными препаратами железа.

Сравнительная эффективность внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии при анемиях беременных

Внутривенные препараты железа и рчЭПО все шире используются в акушерской практике [Sienas L. et al., 2013]. При этом данных о сравнительной эффективности внутривенной и рчЭПО терапии практически нет. Часто врач акушер-гинеколог, выбирая лечебную тактику при анемии, которая “обнаруживается” за 2-3 недели до родов, оказывается перед выбором между гемотрансфузией, внутривенной и комбинированной с рчЭПО ферротерапией.

Таблица 6

Показатели динамики концентрации гемоглобина (Hb) у беременных с анемией

Группа	Hb до начала терапии, г/л	Hb через 3 недели терапии, г/л	Прирост Hb через 3 недели терапии, г/л	Прирост Hb в сутки, г/л	Количество беременных, у которых достигнут целевой уровень Hb (110 г/л) от общего числа пролеченных в группе абс. (%)
1, n=14 <i>M±σ</i> <i>Min-Max</i> <i>Me</i>	85,1±7,3 61 – 94 84	103,4±6,2 84 – 127 103	17,6±7,0 5 – 29 17,5	1,02±0,36 0,38 – 1,77 1,12	2 (14,3%)
2, n=14 <i>M±σ</i> <i>Min-Max</i> <i>Me</i>	83,9±9,4* 75 – 96 87	110,2±12,7* 92 – 113 110	21,9±8,9* 12 – 48 19,5	1,59±0,66** 0,86 – 3,43 1,40	8 (57,1%)*

*-p>0,05 **-p=0,009 *** -p= 0,01

Мы провели сравнительное исследование эффективности внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии с участием 2 групп беременных по 14 женщин с анемией в каждой. Исходные характеристики беременных, включенных в исследование, представлены в таблице 10. И в группе, получавшей внутривенные препараты железа, и в группе женщин, получавших рчЭПО с внутривенными препаратами железа, отмечалась отчетливая положительная динамика по концентрации гемоглобина. Прирост Hb через три недели терапии составил 17,6±7,0 г/л у беременных 1

группы и $21,9 \pm 8,9$ г/л во второй группе. Однако прирост Hb, количество беременных, достигших целевого уровня Hb, и количество Ret через три недели терапии оказались статистически достоверно выше при использовании рчЭПО в сочетании с внутривенными препаратами железа (табл. 6 и 7, рис. 10).

Таблица 7

Показатели динамики количества ретикулоцитов (Ret) у беременных с анемией

Группа	Ret до начала терапии, ‰	Ret через неделю терапии, ‰	Ret через 3 недели терапии, ‰
1, n=14	$13,9 \pm 5,2$	$30,6 \pm 8,6$	$15,9 \pm 1,8$
2, n=14	$17,8 \pm 8,8$	$32,3 \pm 11,3$	$25,8 \pm 5,7^*$

* $-p^{1-2} = 0,0000$

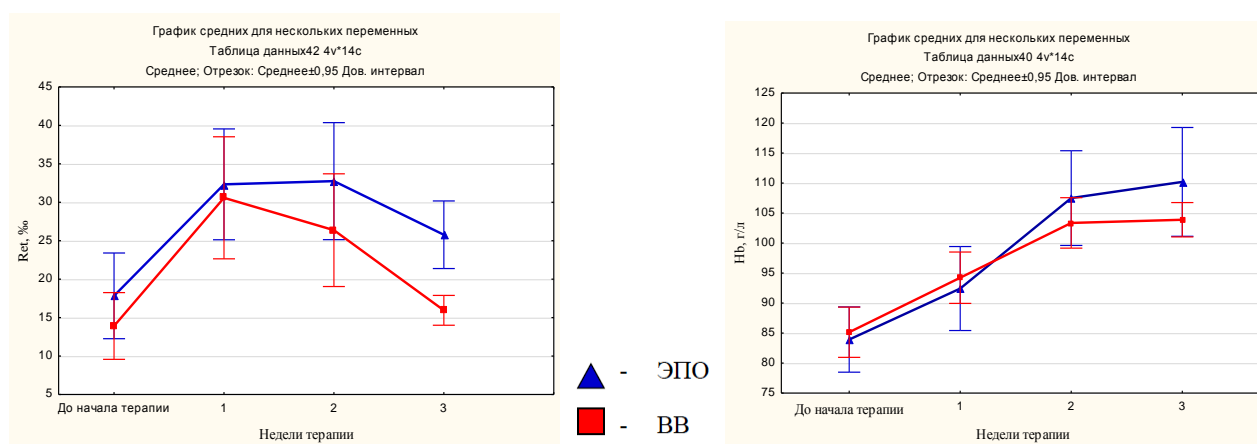


Рис. 10. Динамика количества ретикулоцитов (Ret) и гемоглобина (Hb) у беременных с анемией, получавших внутривенный препарат железа (ВВ) и рчЭПО в сочетании с внутривенным препаратом железа (ЭПО).

Каких-либо серьезных нежелательных побочных явлений при лечении пациенток 1 и 2 группы не было выявлено. В группе 1 одна беременная ощущала металлический вкус во рту во время введения препарата, еще у одной было отмечено ощущение жара в начале внутривенной инфузии.

Из 28 беременных была выделена группа из 12 женщин, терапия которым была назначена на гестационном сроке 35-37 недель. Из 12 беременных 9 были из группы 2 и 3 женщины из группы 1. Средний срок беременности в начале терапии составил $36,3 \pm 0,87$ недель, а средняя продолжительность терапии $15,5 \pm 4,84$ суток. Средний прирост Hb за все время терапии и за сутки составил $20,7 \pm 11,26$ г/л и $1,6 \pm 0,75$ г/л соответственно.

Максимальный прирост Hb составил 48 г/л за две недели терапии у беременной, получавшей комбинированную терапию. Минимальный прирост Hb – 5 г/л через 1 неделю был отмечен у женщины, получавшей внутривенную ферротерапию. Динамика концентрации Hb на фоне терапии у женщин, начавших терапию в 35-37 недель беременности, представлена на рисунке 11. Таким образом, комбинированная терапия рчЭПО и препаратами железа оказалась высокоэффективным и безопасным методом быстрой коррекции анемии за 2-3 недели до родов.



Рис. 11 . Средние значения $Hb \pm 0,95$ доверительный интервал в динамике у женщин, начавших терапию в 35-37 недель беременности.

Учитывая, что в группе из 14 беременных женщин, получавших внутривенный препарат железа, были женщины, ответившие на лечение повышением Hb больше 15 г/л ($n=10$) и меньше 15 г/л ($n=4$), нами был проведен ROC анализ теста на ЭПО с целью определить концентрацию ЭПО перед началом внутривенной ферротерапии, при которой ответ на лечение будет максимальным. Результаты анализа представлены на рис. 12. Наиболее высокие показатели специфичности и чувствительности теста были выявлены при концентрации ЭПО равной 45 МЕ/л (100% и 90% соответственно). Следовательно, при уровне ЭПО >45 МЕ/л перед началом внутривенной ферротерапии можно с высокой вероятностью ожидать повышение Hb больше 15 г/л через $15,5 \pm 4,84$ дней терапии.

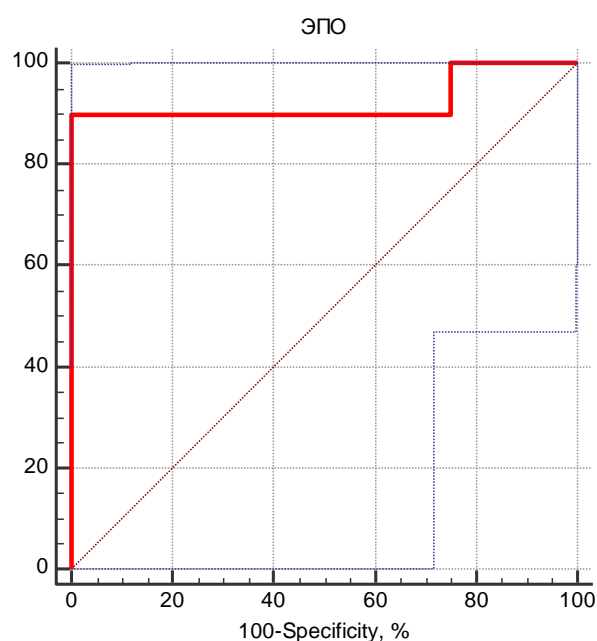
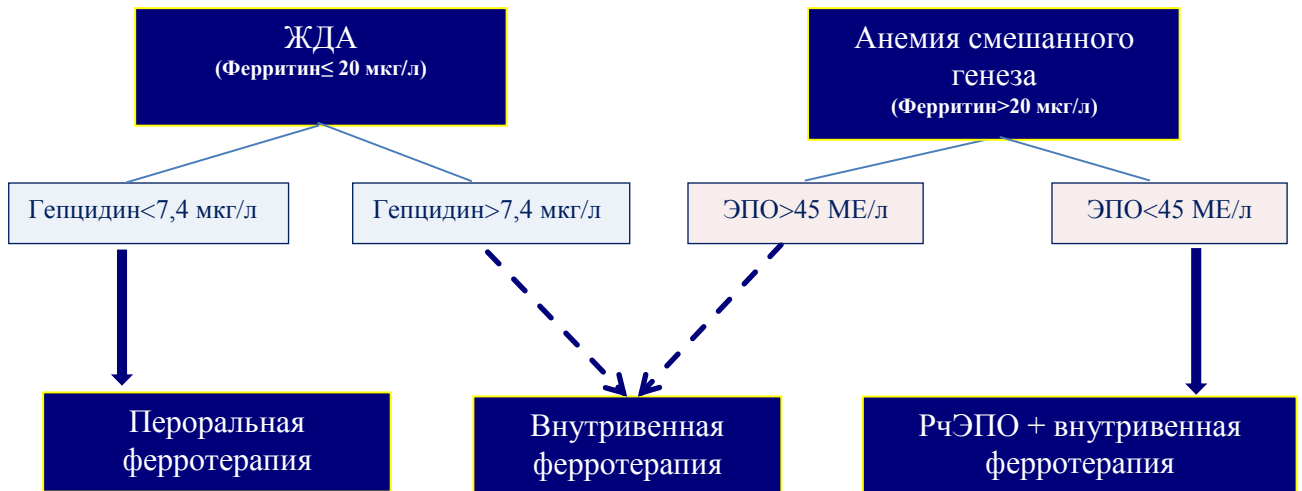


Рис. 12. Характеристическая кривая (ROC) теста на ЭПО

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что и внутривенная, и комбинированная терапия рчЭПО в сочетании с препаратами железа являются эффективными методами терапии АБ в третьем триместре беременности. Однако, комбинированная

ферротерапия в сочетании с рчЭПО статистически достоверно эффективнее внутривенной ферротерапии и имеет преимущества, связанные с часто встречающейся при АБ неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии, которая может быть причиной резистентности к обычной внутривенной ферротерапии. Комбинированная терапия рчЭПО и препаратами железа является высокоэффективным и безопасным методом быстрой коррекции анемии за 2-3 недели до родов. При использовании внутривенной ферротерапии наиболее высокую вероятность ответить на лечение повышением Hb больше 15 г/л имеют женщины с уровнем ЭПО перед началом лечения больше 45 МЕ/л.

Полученные результаты позволили составить алгоритм лечебно-диагностической тактики при анемиях во второй половине беременности (рис. 13). При анемии за 2-3 недели до родов предпочтение следует отдавать комбинированной терапии рчЭПО и внутривенным препаратам железа.



Примечание: при концентрации гепцидина > 7,4 мкг/л вероятность эффективной пероральной ферротерапии минимальна (показаны внутривенные препараты железа); при уровне эндогенного ЭПО > 45 МЕ/л эффективность терапии внутривенными препаратами железа будет максимальной (при ЭПО < 45 МЕ/л следует использовать рчЭПО с препаратами железа)

Рис. 13. Алгоритм выбора лечебной тактики при анемиях во второй половине беременности в зависимости от уровня гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови

Таким образом, результаты диссертационного исследования позволяют оптимизировать лечебно-диагностическую тактику при анемиях у женщин во второй половине беременности и улучшить качество оказания им медицинской помощи.

ВЫВОДЫ

1. Между концентрацией гепцидина в сыворотке крови и сроком гестационного периода при физиологически протекающей беременности установлена обратная корреляционная связь с $R = -0,44$ ($p = 0,0000$). Уровень гепцидина в течение беременности снижается и имеет прямую корреляцию с концентрацией ферритина сыворотки с $R = 0,31$ ($p = 0,006$).
2. Концентрация гепцидина в сыворотках крови беременных статистически достоверно ниже при железодефицитной анемии, чем при анемиях смешанного генеза ($p = 0,0000$).

3. Диагностический тест на гепцидин является высокоэффективным и точным для диагностики железодефицитной анемии у беременных со специфичностью 90,9%, чувствительностью 97,3%, AUC 0,916 в точке разделения 7,4 мкг/л ($p < 0,0001$).
4. Неадекватно низкая продукция эритропоэтина степени тяжести анемии по показателю $O/Plog$ ЭПО $< 0,8$ отмечается у 35,9% беременных с ЖДА и у 60,9% женщин с анемией смешанного генеза ($p = 0,029$).
5. Диагностический тест на эритропоэтин имеет высокую диагностическую ценность при железодефицитной анемии во второй половине беременности при прогнозировании ответа на внутривенную ферротерапию со специфичностью 100,0%, чувствительностью 90,0%, AUC 0,9925 в точке разделения 45 МЕ/л ($p < 0,0001$). При уровне эритропоэтина больше 45 МЕ/л перед началом внутривенной ферротерапии можно с высокой вероятностью ожидать повышение Hb больше 15 г/л через $15,5 \pm 4,84$ дней терапии.
6. Комбинированная терапия рекомбинантным эритропоэтином в сочетании с внутривенными препаратами железа статистически достоверно эффективнее внутривенной ферротерапии при лечении анемий во второй половине беременности ($p < 0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для дифференциальной диагностики анемий беременных следует использовать тесты на гепцидин и эритропоэтин. Уровень гепцидина $< 7,4$ мкг/л указывает на ЖДА, при значении выше 7,4 мкг/л дефицит железа можно исключить с высокой долей вероятности. При концентрации гепцидина $> 7,4$ мкг/л высока вероятность резистентности к пероральной ферротерапии (показаны внутривенные препараты железа).
2. При уровне сывороточного эритропоэтина > 45 МЕ/л эффективность терапии анемии внутривенными препаратами железа будет максимальной (при эритропоэтине < 45 МЕ/л следует использовать рекомбинантный эритропоэтин в сочетании с препаратами железа). При отсутствии возможности для определения эритропоэтина следует использовать комбинированную терапию, которая более эффективна, чем применение внутривенных препаратов железа.
3. Выбирая лечебную тактику при анемии за 2-3 недели до родов, предпочтение следует отдавать комбинированной терапии рекомбинантным эритропоэтином с внутривенным препаратом железа.
4. Предложенный алгоритм выбора лечебной тактики в зависимости от уровня гепцидина и эритропоэтина в сыворотке крови рекомендован для использования при анемиях во второй половине беременности.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций

1. Применение рекомбинантного эритропоэтина для лечения анемий беременных [Текст] / В.Г. Демихов [и др.] // Научно-практический медицинский рецензируемый журнал «Доктор.Ру» Гематология. – 2016. – Т.122, №5. – С. 29–35. – (Соавт.: **М. Аиари**, Е.Н. Зиновьева, Е.В. Демихова, И.М. Миров, А.Г. Румянцев).
2. Роль гепцидина при основных железодефицитных синдромах у беременных [Текст] / **М.Аиари** [и др.]// Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова – 2016. – Т.24,№4.– С. 96–103. – (Соавт.: В.Г.Демихов, И.М.Миров, Е.Н.Зиновьева, О.Н.Журина, Е.В. Демихова).
3. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов двух- и трехвалентного железа для лечения железодефицитной анемии [Текст] / В.В. Лебедев [и др.] //Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. –2016. – Т.15, №4. –С. 5–12.– (Соавт.: В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, **М. Аиари**, М.А. Фомина).
4. Сравнительная эффективность внутривенной и комбинированной с рекомбинантным эритропоэтином ферротерапии при анемиях беременных [Текст]/ **М. Аиари**[и др.] // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2017. - №2. – С. 48–55. – (Соавт.: В.Г. Демихов, И.М. Миров, В.В. Лебедев, Н.В. Инякова, О.А. Головицина, А.Г. Румянцев).

Публикации в журналах, сборниках, материалах конференций и тезисы докладов
1.

1. **Аиари, Манел.** Применение ГБО в комплексном лечении анемии беременных и родильниц [Текст] / **Манел Аиари**// Материалы XXVI Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (Рязань, 11–13 декабря 2013 г.): тезисы докладов. – Рязань, 2013. – С. 94–98.
2. Заиди, Зиед. Применение лазерной терапии при плацентарной недостаточности и анемии беременных [Текст] / Зиед Заиди, **Манел Аиари** // Материалы XXVI Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (Рязань, 11–13 декабря 2013 г.): тезисы докладов. – Рязань, 2013. – С. 90–92.
3. **Аиари, Манел.** Анемии беременных: диагностика и методы лечения [Текст] / **Манел Аиари**, И.М. Миров // Материалы XXVIII Всероссийской научно-технической конференции студентов, молодых ученых и специалистов «Биотехнические, медицинские и экологические системы и комплексы» (Рязань, 9–11 декабря 2015 г.): тезисы докладов. – Рязань, 2015. – С. 138–141.
4. Анемия беременных и родильниц – достижения и упущения на заре XXI века [Текст] / И.М. Миров [и др.] // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (Рязань,

15–17 октября 2015 г.): тезисы докладов. – Рязань, 2015. – С. 67–71.– (Соавт.: Т.В. Легостаева, **М. Аиари**, А.А. Супряга).

5. Диагностика и лечебная тактика при анемии беременных [Текст] / **М. Аиари** [и др.] // Материалы III Межрегиональной научно-практической конференции: «Диагностика и лечение анемий в XXI веке» (Рязань, 15–17 октября 2015 г.): тезисы докладов. – Рязань, 2015. – С. 67–71.– (Соавт.: В.Г.Демихов, И.М. Миров, Е.Н. Микитюк).
6. Evaluation of a more effective treatment regimen and dose of recombinant human erythropoietin for medication of anemia in pregnancy / ValeriiDemikhov [et al.] //Haematologica. – 2016. – Vol. 101 (Suppl.1). – P. 844. — (Co-auth. : **Manel Ayari**, Ekaterina Klimovskaya, Elena Zinovieva, Igor Mirov, Elena Demikhova). – (In : 21st Congress of the European Hematology Association: abstract book. – Copenhagen, Denmark, 2016).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБ – анемии беременных
 АХБ – анемия хронических болезней (син. анемия воспаления)
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ГЦ – гепцидин
 ДЖ – дефицит железа
 ЖДА – железодефицитная анемия
 ЖДС – железодефицитный синдром
 НТЖ – коэффициент насыщения трансферрина железом
 ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки
 СЖ – сывороточное железо
 ФС – ферритин сыворотки
 ЭПО – эритропоэтин
 рчЭПО – рекомбинантный человеческий ЭПО
 ЭПО-Р – эритропоэтиновый рецептор
 АUC – area under the curve (площадь под характеристической кривой)
 CI 95% - Confidence interval (доверительный интервал)
 Cut-off point – оптимальная точка разделения диагностического теста
 Hb – гемоглобин
 Ht – гематокрит
 J – Youden индекс (совокупная оценка чувствительности и специфичности)
 Ret – ретикулоциты
 Se – sensitivity (чувствительность)
 Sp – specificity (специфичность)