

© ПЕТУХОВ В.С., ЗАНЬКО С.Н., 2011

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ПЕТУХОВ В.С., ЗАНЬКО С.Н.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. В статье обсуждаются современные патофизиологические механизмы развития плацентарной недостаточности у женщин с дефицитом железа и анемией. Приведены результаты обследования 116 беременных женщин в I триместре и 23 женщин группы контроля. Дана оценка функции эндотелия, деформируемости эритроцитов, антиоксидантной активности плазмы крови и интенсивности процессов перекисного окисления липидов в зависимости от степени дефицита железа в связи с уровнем С-реактивного белка как маркера воспаления. У беременных в I триместре выявлены признаки дисфункции эндотелия и сниженная деформируемость эритроцитов. К 11 неделе беременности дефицит железа выявлен у 84,4% беременных. Высокая частота дефицита железа у беременных является следствием изменения референтных норм, однако, несмотря на это, определение концентрации сывороточного ферритина, вероятно, имеет важное функциональное значение, не ограниченное диагностикой дефицита железа. Полученные результаты позволяют переоценить роль диагностики дефицита железа в I триместре беременности и предоставляют дополнительные возможности для профилактики плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: анемия, беременность, дефицит железа, дисфункция эндотелия, плацентарная недостаточность, деформируемость эритроцитов.

Abstract. This article discusses the current pathophysiological mechanisms of placental insufficiency development in women with iron deficiency and anemia. The study included 116 pregnant women in the I trimester and 23 females of the control group. We evaluated endothelial function, the deformability of red blood cells, antioxidant activity of blood plasma and the intensity of lipid peroxidation depending on the degree of iron deficiency due to the level of C-reactive protein as a marker of inflammation. Pregnant women in the I trimester showed signs of endothelial dysfunction and decreased erythrocyte deformability. Iron deficiency was found in 84.4% of pregnant women by the 11th week of their pregnancy. High frequency of iron deficiency in pregnant women is a consequence of changes in reference standards, but despite this, determination of the concentration of serum ferritin is likely to be of great functional importance not limited by the diagnosing of iron deficiency. The obtained results allow us to revalue the role of iron deficiency diagnosing in the I trimester of pregnancy and provide additional opportunities for prevention of placental insufficiency.

Анемия во время беременности все еще является причиной высокой перинатальной заболеваемости и смертности [13, 24]. Основной причиной ее развития

является повышенная потребность организма женщины в железе, которая развивается на фоне дефицита железа, сформировавшегося в прегравидарном периоде [2, 8].

Профилактика дефицита железа у беременных женщин позволяет снизить частоту развития анемии, а лечение анемии, как правило, приводит к нормализации гематологи-

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии, тел. 8 (0212) 23-01-07 – Петухов В.С.

ческой картины, что закономерно должно приводить к улучшению исходов беременности [19]. Однако мета-анализ контролируемых клинических исследований показал, что умеренное снижение концентрации гемоглобина не только не ухудшает течение и исходы беременности, но ассоциировано с лучшими показателями состояния новорожденных в сравнении с нормальным уровнем гемоглобина^A [21, 22].

Решение данного вопроса в научных работах последних лет во многом меняет сложившиеся представления о патогенезе анемии во время беременности и требует более тонкого понимания проблемы дефицита железа у беременных.

В исследованиях Rush D. [26] было показано, что средний уровень гемоглобина у беременных женщин, получавших терапию железом, и группы контроля различался на 5-15 г/л (125-130 и 110-120 г/л соответственно). Подобная разница, по мнению исследователей [11, 26], не является причиной развития функционально значимой системной гипоксии и не дает преимуществ с точки зрения компенсации физиологической кровопотери в родах. Кроме того, высокий уровень гемоглобина в большинстве случаев не зависит от запаса железа, однако ассоциирован с неблагоприятными исходами беременности [20]. Необходимо отметить, что клиническое значение анемии тяжелой степени ни в одном из указанных исследований сомнению не подвергалось.

Отсутствие связи между эффективным лечением анемии и улучшением исходов беременности перемещает акцент с абсолютно-го уровня гемоглобина как целевого фактора терапии и профилактики в сторону депо железа в виде ферритина.

Являясь металлом с переменной валентностью, железо легко способствует образованию в организме активных форм кислорода, которые могут вызывать повреждение эндотелия [16]. Основным источником редокс-активного железа является гем, в особенности, когда он теряет связь с внутриклеточными белками. Свободный гем потенцирует действие полиморфноядерных лейкоцитов – других ис-

точников активных форм кислорода, а также способствует образованию цитотоксических продуктов из липопротеидов низкой плотности. Гемоглобин содержит наибольшее количество гема и таким образом представляет потенциальную опасность для эндотелия. В свою очередь, эндотелиальные клетки обладают двумя основными механизмами защиты: синтезом гемоксигеназы-1 и ферритина [16].

Предпосылки для повреждения эндотелия легко возникают при беременности отягощенной анемией. Как было показано в ряде исследований [25] анемия у беременных сопровождается развитием оксидативного стресса, а терапия железом, как правило, способствует его развитию. Дисфункция эндотелия, в свою очередь, является причиной синдрома неадекватной продукции эритропоэтина на гипоксию и, таким образом, усугубляет течение анемии и является предиктором гестоза [3, 25], неблагоприятных исходов беременности и более высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [15]. Таким образом, принципиальная роль внутриклеточного ферритина – хранение внутриклеточного железа в биодоступной, нетоксичной форме. Концентрация сывороточного ферритина коррелирует с внутриклеточным депо и поэтому используется для диагностики дефицита железа в организме. Кроме того, установлено, что сывороточный ферритин является важным ангиогенным фактором (рис. 1) и, связывая высокие концентрации кининогена, индуцирует пролиферацию эндотелиоцитов и образование кровеносных сосудов [14].

Особенное значение этот механизм регуляции ангиогенеза имеет в условиях воспаления, когда активируется большое количество калликрейна. В этой связи, низкая концентрация сывороточного ферритина в I триместре беременности, являясь отражением дефицита железа, может быть причиной несовершенного плацентарного ангиогенеза и увеличивать риск развития плацентарной недостаточности и других осложнений. В свою очередь, железодефицитная анемия манифестирует наиболее часто во II триместре беременности уже после формирования плаценты, а терапия

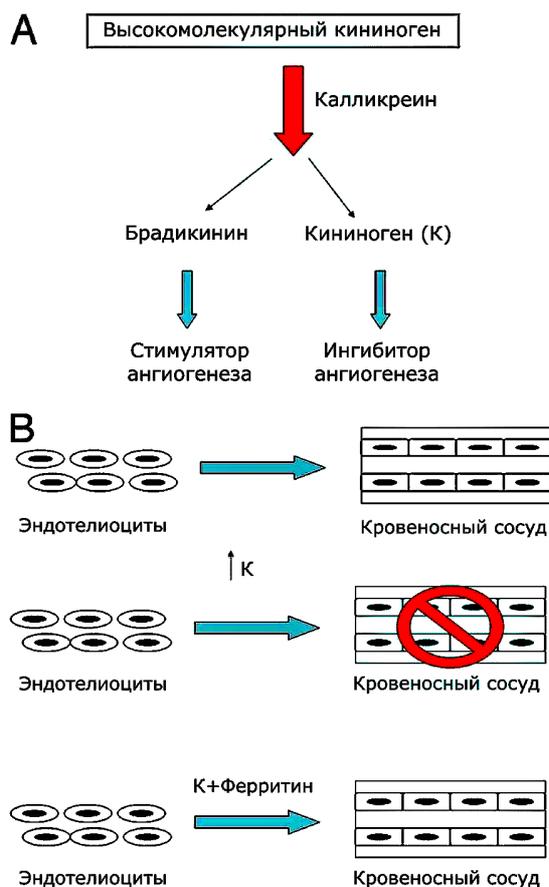


Рис. 1. Сывороточный ферритин регулирует образование сосудов (адаптировано Domenico I.D., Ward D.M., Kaplan J., 2009):

- (А) Под действием калликреина из высокомолекулярного кининогена образуются брадикинин – стимулятор и кининоген – ингибитор ангиогенеза;
- (В) Эндотелиоциты образуют новые кровеносные сосуды. Высокая концентрация кининогена запускает апоптоз активно пролиферирующих клеток эндотелия и нарушает ангиогенез. Сывороточный ферритин связывает кининоген и т.о. выступает промотером пролиферации эндотелиоцитов с образованием кровеносных сосудов.

железом не может в значительной степени повлиять на реализацию подобных рисков.

Более того, было показано, что для плацентарного ангиогенеза условия относительной гипоксии являются даже более благоприятными, чем нормоксии или гипероксии [12]. Kadyrov et al., показали, что ворсинки хориона у женщин с анемией имеют большее число закладок сосудов, чем в норме [18]. И наоборот, Alon et al. было выявлено, что на периферии развивающейся плаценты в условиях гипероксии ворсинки аваскулярны или содержат дегенеративные капилляры [27]. Причиной этого считают оксидативный стресс, развивающийся в условиях избытка кислорода, в

то время как гипоксия стимулирует образование ангиогенных факторов и необходима для пролиферации и инвазии трофобласта [6].

Дальнейшего изучения требует и состояние самих эритроцитов, структурно-функциональные свойства мембраны которых изменяются в условиях дефицита железа [9], что может иметь гораздо большее функциональное значение при беременности, нежели изменение абсолютного уровня гемоглобина.

Цель работы – изучить состояние эндотелия, деформируемость эритроцитов и уровень С-реактивного белка в норме при дефиците железа и железодефицитной анемии в I триместре беременности.

Методы

Нами были обследованы 116 женщин в I триместре беременности, наблюдавшихся в УЗ ЖК ГУЗ ВГЦП в 2010 году. Критериями включения в исследование были: возраст 18 лет и более, срок беременности до 14 недель, подписанное информированное согласие пациента; для группы контроля дополнительно 18-22 день менструального цикла. Критериями исключения служили: тяжелые соматические и системные заболевания, заболевания печени, прием препаратов железа (включая поливитамины) до начала исследования. Данные о влиянии беременности на состояние эндотелия и деформируемость эритроцитов ограничены, а референтные значения их маркеров не определены. В связи с этим, нами также были обследованы 23 здоровые небеременные женщины.

Гематологический анализ крови выполнялся с использованием автоматического анализатора МЕК 6813 Celltac Alfa, Nihon Kohden, (Япония). Уровень сывороточного ферритина определялся методом ИФА с использованием наборов ХОП ИБОХ "ИФА-Ферритин" (Беларусь). Критерии железодефицитных состояний при беременности изложены в таблице 1 [4, 5, 7].

Количественное определение уровня С-реактивного белка в сыворотке крови осуществляли иммунотурбидиметрически с использованием автоматического биохимического анализатора открытого типа А-15 Biosystems (Испания). Для изучения состояния

эндотелия определяли количество циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) в 100 мкл плазмы крови по методу J. Hladovec и соавт. (1978) Количество белка в ЦЭК определяли по методу Лоури (1951). Оценку деформируемости эритроцитов определяли фильтрационным способом по методу Васильева А.П. (1991). Определение интенсивности процесса перекисного окисления липидов и общей антиоксидантной активности выполняли методом индуцированной хемилюминесценции в сыворотке крови с использованием биохемилюминометра БХЛ-06. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 7,0. Проверку нормальности распределения данных осуществляли с использованием критерия Шапиро-Уилка. Значения представляли как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, а σ – стандартное отклонение. Сравнение между двумя независимыми группами проводили в зависимости от типа распределения с использованием критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни Вероятность справедливости нулевой гипотезы (p) принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$). Сравнение нескольких независимых групп осуществляли при помощи непараметрического метода Краскела-Уоллеса и попарного сравнения групп с помощью критерия Манна-Уитни и поправки Бонеферрони ($p < 0,0125$). Для оценки связи между признаками использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Таблица 1

Критерии железодефицитных состояний при беременности [4, 5, 7]

Сывороточный ферритин, мкг/л	Гемоглобин, г/л	Интерпретация
$SФ \geq 40$	$Hb \geq 110$ г/л	Отсутствие дефицита железа в организме
$20 \geq SФ < 40$	$Hb \geq 110$ г/л	Прелатентный дефицит железа
$12 \geq SФ < 20$	$Hb \geq 110$ г/л	Латентный дефицит железа
$SФ < 12$	$Hb \leq 110$ г/л	Железодефицитная анемия

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных женщин основной группы составил 26 ± 4 года, срок беременности на момент обследования $76,6 \pm 13,7$ дня. В 50% случаев (58 женщин) данная беременность была первой в анамнезе. При этом первые роды предстояли 66,4% (77 пациенток). Самопроизвольные аборт в анамнезе отмечали 17 женщин (14,7%), медицинские - 28 женщин (24,1%). Экстрагениальные заболевания имели 46,6% (54 пациентки) из обследованных женщин, гинекологические заболевания в анамнезе выявлены у 91 беременной (78,5%), инфекции, передаваемые половым путем, в 20,6% (24 женщины). Анемия в I триместре беременности встречалась в 7 случаях (6%), латентный дефицит железа в 78 случаях (67,2%), прелатентный дефицит железа в 20 случаях (17,2%), нормальный запас железа в 11 случаях (9,5%). У 16 женщин (13,8% случаев) уровень сывороточного ферритина был равен нулю. Из 7 случаев анемии 4 представляли собой железодефицитную анемию, 2 - анемию воспаления и в одном случае имел место функциональный дефицит железа.

В целом, в выборочной совокупности не было выявлено статистически значимой корреляции между уровнем гемоглобина, концентрацией сывороточного ферритина, С-реактивного белка, числом циркулирующих эндотелиальных клеток и индексом деформируемости эритроцитов.

Сравнение исследуемых показателей в группе исследования и контроля приведены в таблице 2.

Обращает на себя внимание тот факт, что 60,9% женщин группы контроля и 84,4% беременных имели дефицит железа, хотя средний уровень сывороточного ферритина достоверно не отличался. Дефицит железа в I триместре носит условный характер и связан не с истинным снижением концентрации сывороточного ферритина, а с изменением его референтных значений (нормальный уровень у небеременных женщин - 12 нг/мл, у беременных - 40 нг/мл) [5, 7, 17, 23]. В силу этих различий (увеличение нормы более чем в 3 раза)

выявленные концентрации выходят за диапазон допустимых. На первый план, таким образом, выходит прегравидарная профилактика дефицита железа, поскольку в большинстве случаев он имеет место еще до беременности.

Среднее количество циркулирующих эндотелиальных клеток у беременных женщин в I триместре выше по сравнению с небеременными женщинами, так же, как и концентрация белка в ЦЭК. Появление в крови циркулирующих эндотелиальных клеток является высокоспецифическим маркером дисфункции эндотелия. Согласно данным исследований [3], повреждение эндотелия у беременных определяется при уровне эндотелиоцитов - более 24 клеток в 100 мкл плазмы. Дисфункция эндотелия, вероятно, является следствием оксидативного стресса, о чем свидетельствует снижение антиоксидантной активности плазмы у беременных женщин, по отношению к активности перекисного окисления липидов. Достоверно более низкой у беременных является концентрация продуктов деградации оксида азота. На этом фоне отмечено снижение деформируемости эритроцитов в I триместре беременности. Диаметр диска эритроцитов (~ 8 мкм) больше просвета капилляров (3-7 мкм), поэтому снижение эластичности мембран нарушает транскапиллярное движение эритроцитов и неизбежно ведет к развитию тканевой гипоксии, увеличивая риски развития плацентарной недостаточности. Корреляции числа циркулирующих эндотелиальных клеток и индекса деформируемости эритроцитов между собой не выявлено.

Для дальнейшего анализа мы разделили беременных женщин на две группы: здоровых и имеющих анемию. Сравнение изучаемых лабораторных параметров в группах выявило статистически достоверную разницу ($p < 0,05$) в уровне гемоглобина (HGB), гематокрите (HCT), среднем содержании (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC). Особого внимания заслуживают результаты исследования количества циркулирующих эндотелиальных клеток и содержания белка в ЦЭК (PSEC) - эти показатели были ниже в группе беременных с анемией. Таким образом, выраженность дисфункции эндоте-

Таблица 2

Основные лабораторные параметры у беременных и небеременных женщин

Исследуемые показатели	I триместр беременности, n=116	Небеременные женщины, n=23
Нб, г/л	124,9±9,3*	139,1±9,2*
СФ, нг/мл	16,7±23,7	11,0±12,9
СРБ, мг/л	11,9±2,7	11,8±1,0
ЦЭК, в 100 мкл	41,9±12,9*	27,9±9,9*
КДЭ	68,2±5,7*	75,1±5,2*
RBC, 10 ¹² /л	4,29±0,29*	4,66±0,28*
HCT	36,6±3,3*	40,7±3,1*
MCV, фл	85,5±6,7*	86,8±7,1*
MCH, пкг	29,2±2,1	29,7±1,9
MCHC, г/л	342,4±29,9	337,2±15,1
RDW, %	13,7±0,9	13,3±0,5
PCEC, г/л	211,3±200,6*	89,1±80,5*
P, г/л	70,8±10,8	72,4±12,3
NO, мкМ	32,6±13,1*	38,6±13,7
tg2	0,25±0,04*	0,28±0,04*
I/S	0,113±0,02	0,117±0,01
S	9,3±1,1*	9,7±0,8*
I	1,06±0,1*	1,14±0,09*

Примечание: * - различия статистически достоверны ($p < 0,05$); HGB – гемоглобин, RBC – эритроциты, HCT – гематокрит, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – распределение эритроцитов по объему, СФ – сывороточный ферритин, ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки, СРБ – С-реактивный белок, КДЭ – коэффициент деформируемости эритроцитов, PCEC – концентрация белка в ЦЭК, P – общий белок, NO – нитраты и нитриты, tg2, I/S – показатели активности антиоксидантной системы, S, I – показатели интенсивности перекисного окисления липидов.

лия была выше в группе женщин с нормальным уровнем гемоглобина. Достоверных отличий в уровне сывороточного ферритина (СФ), С-реактивного белка (СРБ) и деформируемости эритроцитов отмечено не было (табл. 3).

Необходимо отметить, что средний уровень сывороточного ферритина в группе беременных с анемией был выше, чем в группе здоровых женщин, и не коррелировал с уровнем гемоглобина ($r=0,03$). Отчасти этот факт

объясняется тем, что часть случаев анемии протекает на фоне воспаления или является его следствием. Вирусные и бактериальные инфекции, протекая в клинически значимой или латентной форме, могут стать причиной такого варианта анемии во время беременности. Образуется так называемая «ловушка для железа». Железо в большей степени связывается с ферритином и макрофагами, нарушена регуляция экспрессии эритроцитарных рецепторов к трансферрину, снижено всасывание

Таблица 3

Основные лабораторные параметры в I триместре у здоровых беременных и беременных с анемией

	Норма, n=109	Анемия, n=7
Нб, г/л	126,3±7,8*	104,0±3,8*
СФ нг/мл	16,5±22,9	20,4±36,4
СРБ мг/л	12,0±2,8	11,6±1,3
ЦЭК в 100 мкл	42,5±12,7	33,4±13,7
КДЭ	68,2±5,8	68,7±5,4
RBC, 10 ¹² /л	4,3±0,3	4,1±0,4
HCT	36,8±3,3*	33,7±2,8*
MCV, фл	85,7±6,7	82,8±7,1
MCH, пкг	29,4±1,9*	25,6±1,9*
MCHC, г/л	344,5±29,3*	309,9±20,7*
RDW	13,7±0,8	13,9±1,5
PCEC, г/л	221,3±201,8	41,3±42,8*
P, г/л	70,3±10,8	78,6±8,1
NO, мкМ	33,1±13,3	25,6±5,5
tg2	0,253±0,04	0,279±0,03
I/S	0,113±0,02	0,112±0,01
S	9,3±1,1	10,1±0,9
I	1,98±0,1	1,13±0,06

Примечание: * - различия статистически достоверны (p<0,05).

железа в кишечнике, а провоспалительные цитокины ингибируют синтез эритропоэтина [10]. Таким образом, осуществляется блокада доступного железа в отсутствие его истинного дефицита. Это может служить причиной неэффективности терапии железом у таких пациентов.

Далее, все беременные были распределены в одну из четырех групп в зависимости от концентрации сывороточного ферритина. Уровень сывороточного ферритина в группах соответствует общепринятым стадиям дефицита железа у беременных. Нами выявлены достоверные отличия индекса деформируемости эритроцитов и общей антиоксидантной активности плазмы крови (tg) в зависимости от концентрации сывороточного ферритина

(табл. 4). Статистические различия относительно уровня общего белка (P), перекисного окисления липидов (S, I_{max}), содержания белка в ЦЭК (PCEC) и продуктов деградации оксида азота (NO) не выявлены. Определение концентрации сывороточного ферритина у беременных в I триместре, таким образом, имеет важное функциональное значение а его роль, вероятно, не ограничивается исключительно диагностикой дефицита железа, но предоставляет дополнительные возможности профилактики плацентарной недостаточности.

Заключение

На основании выполненных исследований можно сделать следующие выводы:

Таблица 4

Основные лабораторные параметры у беременных женщин с дефицитом железа различной степени

	1	2	3	4
	СФ<12 нг/мл n=64	12<СФ<20 нг/мл n=19	20<СФ<40 нг/мл n=20	СФ>40 нг/мл n=13
	Латентный дефицит железа/анемия	Латентный дефицит железа	Прелатентны дефицит железа	Норма
HGB	124,7±9,6	125,5±8,2	125,6±9,7	124,3±9,6
SF	3,4±3,5^{2,3,4}	14,4±2,1^{1,3,4}	29,6±4,8^{1,2,4}	65,9±37,8^{1,2,3}
CRP	11,7±1,3	11,6±1,1	11,9±1,7	13,9±7,2
CEC	41,9±12,9	44,9±11,2	41,0±14,5	38,7±13,1
KDE	68,5±6,0	70,9±5,3⁴	67,0±4,5	64,8±5,0²
RBC	4,3±0,3	4,2±0,3	4,3±0,3	4,2±0,3
HCT	36,5±3,5	36,9±3,2	36,7±3,4	36,2±2,4
MCV	84,5±7,4	87,1±2,3	86,6±5,8	86,7±5,9
MCH	28,8±2,3	29,6±1,9	29,6±1,7	29,7±1,8
MCHC	342,3±32,2	340,8±29,8	343,3±26,0	343,6±27,5
RDW	13,9±1,0	13,4±1,0	13,6±0,6	13,3±0,5
PCEC	177,6±184,5	215,7±201,4	257,4±211,2	307,12±241,3
P	70,1±10,9	72,5±12,1	71,6±8,8	70,7±12,3
NO	31,1±13,4	36,9±12,2	32,8±12,7	34,1±13,4
tg	0,257±0,04	0,243±0,06	0,273±0,02⁴	0,233±0,06³
I/S	0,115±0,02	0,112±0,01	0,115±0,01	0,107±0,03
S	9,22±1,2	9,47±1,1	9,52±0,8	9,20±1,2
I _{max}	1,05±0,1	1,05±0,1	1,09±0,07	1,05±0,12

Примечание: ^{1,2,3,4} - надстрочные индексы указывают достоверные различия между группами (p<0,0125), с учетом поправки Бонферрони для множественных сравнений.

1. В первом триместре беременности дефицит железа в среднем выявляется к 11-ой неделе у 84,4% беременных. Сформированный дефицит железа (в том числе в 13,8% случаев с нулевым уровнем сывороточного ферритина) в период активной плацентации может являться дополнительным фактором риска развития плацентарной недостаточности еще до развития анемии. Использование препара-

тов железа в I триместре беременности для коррекции дефицита железа продиктовано в первую очередь необходимостью профилактики несовершенного ангиогенеза и плацентарной недостаточности, а не достижением максимально возможного уровня гемоглобина.

2. В большинстве случаев дефицит железа возникает до беременности, а его высокая распространенность в I триместре являет-

ся следствием увеличения референтных значений сывороточного ферритина для беременных женщин. Учитывая этот факт, целесообразно начинать профилактику дефицита железа еще в прегравидарном периоде.

3. В первом триместре беременности определяется более высокое содержание циркулирующих эндотелиальных клеток, что является признаком дисфункции эндотелия, а также более низкая деформируемость эритроцитов по сравнению с небеременными женщинами, что является дополнительным фактором риска развития плацентарной недостаточности. Определение количества циркулирующих эндотелиальных клеток и индекса деформируемости эритроцитов позволяет дифференцировано подходить к определению групп риска, обоснованию целесообразности и безопасности терапии и профилактики препаратами железа, учитывая их прооксидантные свойства.

4. Выявлены достоверные отличия индекса деформируемости эритроцитов, общей антиоксидантной активности плазмы крови в зависимости от концентрации сывороточного ферритина у женщин в I триместре беременности. Тогда как при сравнении беременных, имеющих анемию, и здоровых беременных подобные различия не выявлялись. Таким образом, определение концентрации гемоглобина и сывороточного ферритина предоставляет дополнительные функциональные возможности, не ограниченные диагностикой манифестного или латентного дефицита железа.

Литература

1. Бурлев, В.А. Неадекватная продукция эритропоэтина у беременных с гестозом и железодефицитной анемией / В.А. Бурлев, Е.Н. Коноводова, Н.А. Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 6. – С. 16–20.
2. Занько, С.Н. Железодефицитная анемия и беременность / С.Н. Занько // Охрана материнства и детства. – 2005. – № 6. – С. 69–72.
3. Киселева, Н.И. Актуальные проблемы гестоза (патогенез, диагностика, профилактика и лечение) / Н.И. Киселева, С.Н. Занько, А.П. Солодков. – Витебск: ВГМУ, 2007. – 196 с.
4. Лакотко, Н.Н. Дефицит железа у беременных женщин: лечебно-диагностические аспекты, лактация, качество жизни: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Н.Н. Лакотко. – Минск, 2008. – 146 л.
5. Малевич, Ю.К. Профилактика дефицита железа у беременных / Ю.К. Малевич, Л.А. Смирнова, Н.Н. Лакотко // Рецепт. Спец. вып. К 100-летию со дня рождения Л.С. Персианинова. – 2008. – С. 147–151.
6. Роль кислорода и его метаболитов в развитии плаценты / А.В. Арутюнян [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2008. – Т. LVII, № 4. – С. 115–121.
7. Смирнова, Л.А. Ферропротеины при лейкозах и анемиях (патогенетическое, диагностическое и прогностическое значение): дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.29 / Л.А. Смирнова. – Минск, 2005. – 231 л.
8. Смирнова, Л.А. Дефицит железа у беременных / Л.А. Смирнова, Л.М. Минайчева // Охрана материнства и детства. – 2000. – № 1. – С. 62–70.
9. Терещенко, С.Ю. Структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов девочек-подростков и молодых женщин при латентном дефиците железа / С.Ю. Терещенко, Э.В. Каспаров, О.А. Пахмутова // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 4. – С. 97–103.
10. Хух, Р. Анемия во время беременности и в послеродовом периоде / Р. Хух, К. Брейман. – М.: Триада-Х, 2007. – 73 с.
11. Beaton, G.H. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? / G.H. Beaton // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – № 72. – P. 265–271.
12. Burton G.J. Regulation of vascular growth and function in the human placenta / G.J. Burton, D.S. Charnock-Jones, E. Jauniaux // Reproduction. – 2009. – N 138. – P. 895–902.
13. Candio, F. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy: RHL commentary (last revised: 23 November 2007) / F. Candio, G.J. Hofmeyr // The WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization [Electronic resource]. – 2007. – Mode of access : http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/medical/anaemia/cfcom/en/index.html.
14. Domenico, I.D. Serum ferritin regulates blood vessel formation: A role beyond iron storage / I.D. Domenico, D.M. Ward, J. Kaplan // PNAS. – 2009. – Vol. 106, N 6. – P. 1683–1684.
15. Endothelial Dysfunction: A Link Among Preeclampsia, Recurrent Pregnancy Loss, and Future Cardiovascular Events? / A.M. Germain [et al.] // Hypertension. – 2007. – N 49. – P. 90–95.
16. Haem, haem oxygenase and ferritin in vascular endothelial cell injury / J. Balla [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – N 18. – P. 8–12.
17. Hoffman, R. Hematology: Basic Principles and Practice / R. Hoffman [et al.]. – 4th ed. – Philadelphia, P: Churchill Livingstone, 2005. – 482 p.
18. Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women / M. Kadyrov [et al.] // Lancet. – 1998. – N 352. – P. 1747–1749.

19. Kongnyuy, E. Effets de la supplimentation systématique en fer, par voie orale, avec ou sans acide folique, chez la femme enceinte : Aspects pratiques de la BSG (dernière mise a jour: 4 janvier 2007) / E. Kongnyuy, N. van den Broek // Bibliothèque de Santé Gynécologique de l'OMS; Genève : Organisation mondiale de la Santé [Ressource électronique]. – 2007. – Mode d'accès : http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/antenatal_care/nutrition/nvguide/fr/index.html.
20. Lao, T.T. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess / T.T. Lao, K.F. Tam, L. Y. Chan // Hum. Reprod. – 2002. – № 15. – P. 1843–1848.
21. Mahomed, K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review) / K. Mahomed // The Cochrane Library. – 2004. – Is. 4. – Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
22. Mahomed, K. Iron supplementation in pregnancy (Cochrane Review) / K. Mahomed // The Cochrane Library. – 2004. – Is. 4. – Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
23. McPherson, R.A. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods / R.A. McPherson, M.R. Pincus. – 21st ed. – Philadelphia, Pa: WB Saunders, 2007. – 78 p.
24. Reveiz, L. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy (Review) / L. Reveiz, G.M.L. Gyte, L.G. Cuervo // The Cochrane Library. – 2007. – Is. 4. – John Wiley & Sons, 2007. – 109 p.
25. Role Of Oxidative Stress While controlling Iron Deficiency Anemia During Pregnancy - Indian Scenario / N. Kumar [et al.] // Indian Journal of Clinical Biochemistry. – 2009. – N 24. – P. 5-14.
26. Rush, D. Nutrition and maternal mortality in the developing world / D. Rush // Am. J. Clin. Nutr. – 2000. – № 72. – P. 212–240.
27. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity / T. Alon [et al.] // Nature Medicine. – 1995. – N 1. – P. 1024–1028.

*Поступила 15.07.2011 г.
Принята в печать 02.09.2011 г.*

