

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

BUXORO DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI

SHADJANOVA NIGORA SAIDJANOVNA

**HOMILADOR AYOLLAR ANEMIYASINI DAVOLASHDA
GEPSIDIN VA ERITROPOETIN DARAJASINI KLINIK
BAHOLASH**

(monografiya)

Buxoro- 2024 y

Tuzuvchi:

Shadjanova Nigora Saidjanovna – Buxoro davlat tibbiyot instituti Gematologiya va klinik laborator diagnostika kafedrası assistenti.

Taqrizchilar:

K.J.Boltaev – Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, Gematologiya va klinik laborator diagnostika kafedrası mudiri, DSc.

N.R. Uzbekova – Andijon davlat tibbiyot instituti, Fakultet terapiya kafedrası professori, t.f.d.

Ushbu monografiyada homiladorlik davrida yuzaga keladigan anemiyaning etiologiyasi, uni kelib chiqishida temir tanqisligining o`rni, anemiya rivojlanishida organizmdagi yallig`lanish jarayonining ta`siri, fiziologik o`ziga xos funksional holatlarning eritropoezga ta`siri, temir so`rilishining fiziologik regulyatorlari gepsidin va eritropoetinning homiladorlik davrida o`zgarishlari haqida to`liq ma`lumot keltirilgan. Homiladorlik anemiyasini bartaraf etishda davolash maqsadida standart asosida temir preparatlari hamda recombinant eritropoetin preparatlarini kombinatsiyada qo`llash orqali davo samaradorligi baholangan.

MUNDARIJA

QISQARTMALAR

RO'YXATI.....	3
KIRISH.....	5
1-BOB. HOMILADORLIKDA KAMQONLIKNI TASHHIS QO'YISH VA DAVOLASHNING ZAMONAVIY MUAMMOLARI	14
1.1 Homilador ayollarda kamqonlik muammosining dolzarbligi (homiladorlik anemiyaning, tug'ish va yangi tug'ilgan chaqaloqning sog'lig'iga ta'siri).....	14
1.2 Homiladorlikda kamqonlikning epidemiologiyasi.....	16
1.3 Homilador ayollarda kamqonlikning patogenezi haqida zamonaviy tushuncha.....	22
1.4 Homilador ayollarda anemiya diagnostikasining xususiyatlari.....	29
1.5 Homilador ayollarda kamqonlikni davolashning zamonaviy usullari, diagnostikasi va davolash taktikasi.....	39
2-BOB.FIZIOLOGIK HOMILADORLIKDA GEPSIDIN MIQDORINING O'ZGARISHLARI.....	63
2.1 Fiziologik homiladorlikning turli davrlarida ayollarning qon zardobida gepsidin konsentratsiyasi.....	63
2.2. Homiladorlik anemiyasida ayollar qon zardobida gepsidin konsentratsiya o'zgatishlari.....	65
3-BOB. KAMQON HOMILADOR AYOLLARDA GEPSIDIN VA ERITROPOETIN MIQDORI.....	69
3.1 Anemiya bilan og'rigan homilador ayollar qon zardobida eritropoetin va gepsidin konsentratsiyasi.....	69
3.2 Homilador ayollar anemiyasida EPO ishlab chiqarishni o'rganish natijalari	77
4-BOB HOMILADORLIKDAGI ANEMIYAGA QARSHI VENA ICHIGA REKOMBINANT ERITROPOETIN YUBORISH FERROTERAPIYASINING QIYOSIY SAMARADORLIGI.....	82
Xotima	91
ADABIYOTLAR RO'YHATI.....	101

QISQARTMALAR RO'YXATI:

HA – homiladorlar anemiyasi

ASK –surunkali kasallikdan keyingi anemiya (sin. anemiya yallig'lanish)

JSST – Jahon Sog'liqni saqlash Tashkiloti

HP – gepsidin

TT – temir tanqisligi

TTA - temir tanqisligi anemiyasi

TTS - temir tanqisligi sindromi

INF-g - interferon-gamma

TTTK- transferrinning temir bilan to'yinganlik koeffitsienti

UTBQ - umumiy temirni bog'lash qobiliyati

ZT - zardobdagi temir

TR – transferrin retseptorlari

FTT– funksional temir tanqisligi

ZF– zardobdagi ferritin

EPO – eritropoetin

riEPO – rekombinant inson EPO

EPO-R – eritropoetin retseptorlari

MEChO– maydoni egri chizig' ostida (xarakteristikasi egri chizig' ostidagi maydon)

IO 95% - **Ishonch interval** (ishonch oralig'i)

ONADT-Chiqib ketish nuqtasi – optimal nuqta ajratish diagnostik testi

Hb - gemoglobin

Ht – gematokrit

J – Youden indeksi (sezuvchanlik va o'ziga xoslikning kombinatsiyalangan bahosi)

+PV – musbat bashoratli qiymati (baholash qiymati musbat sinov natijasi)

-PV – manfiy bashoratli qiymati (baholash qiymati salbiy sinov natijasi)

Ret – retikulotsitlar

KIRISH

Homiladorlikdagi anemiya (HA) hali ham ona va bola salomatligi sohasidagi jiddiy sog'liq muammolaridan biri bo'lib qolmoqda [21, 88, 143]. Ushbu patologiyaning tarqalishi Sobiq Ittifoq mamlakatlarida, ayniqsa, Markaziy Osiyo mintaqasida, shuningdek, Janubi-Sharqiy Osiyo, Hindiston va Afrika qit'asining rivojlanayotgan mamlakatlarida ancha yuqori. Shu bilan birga, HA bir qator salbiy oqibatlar bilan bog'liq bo'lib, ular orasida eng muhim dalil - erta tug'ilish xavfining ortishi (<37 hafta), yangi tug'ilgan chaqaloqning kam vaznli tug'ilish xavfi (<2500 g) va tug'ruqdan keyingi ona depressiyasi [4, 35, 122, 103]. Temir tanqisligi anemiyasi (TTA) uzoq vaqt davomida homiladorlik paytida rivojlanadigan anemiyaning eng keng tarqalgan turi hisoblanadi. Biroq, V.G. Demixova (2003) va AQShda TT tarqalishi bo'yicha yirik tadqiqotlardan birida (Camden Study 2001-2007) homilador ayollarda temir tanqisligi bo'lmagan anemiyalar soni TTA dan ko'proq ekanligini ko'rsatdi [6, 124]. Bu va boshqa faktlar, xususan, eritropoetin (EPO) ning yetarli darajada kam ishlab chiqarilishining aniqlangan hodisasi va anemiyaning og'irligi, yallig'lanishga qarshi sitokinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishi natijasida yuzaga keladigan tizimli yallig'lanish reaksiyasi sindromi HA ning multifaktorial patogenezi gipotezasini shakllantirishga imkon berdi. Hozirda asosiysi [7] HA bir yoki ko'pincha ikkita yoki uchta temir tanqisligi sindromining (TTS) kombinatsiyasi sifatida namoyon bo'lishi mumkinligi ko'rsatilgan: mutlaq temir tanqisligi, funksional temir tanqisligi va temirning cho'kish [70]. Ko'pgina mualliflarning fikricha, HA differensial tashxis qo'yish qiyin bo'lgan va eritropoez va temir almashinuvi buzilishlarini sinchkovlik bilan tahlil qilishni talab qiladi [140]. TTA va homiladorlikning yallig'lanish anemiyasiga o'xshash anemiya o'rtasidagi asosiy farq shundaki, TTA mutloq temir tanqisligi va yallig'lanish anemiyasi bilan bog'liq omillar majmuasi ta'sirida rivojlanadi, ya'ni ko'p omilli patogenezga ega. Shu sababli, HA uchun differensial tashxis va terapevtik taktikani tanlash, ayniqsa homiladorlikning ikkinchi yarmida qiyin. Afsuski, akusherlik amaliyotida HAning differensial diagnostikasi ko'pincha faqat Hb va zardobdagi temir (ZT) qiymatlariga asoslanadi, bu yoki u yetakchi TTSni aniqlashga va shuning uchun to'g'ri davolash taktikasini tanlashga imkon bermaydi. Qon zardobidagi ferritin (ZF) testi, temir

tanqisligini tashxislashning "oltin standarti" usuli sifatida, 1 va 2 bo'g'in tibbiyot tashkilotlari ishida keng qo'llanilmaydi. Bundan tashqari, uni qo'llash imkoniyatlari o'tkir fazali oqsilning xarakterli xususiyatlari bilan cheklangan. Shu nuqtai nazardan, gepatotsitlarda hosil bo'lgan, hozirgi vaqtda temir almashinuvining asosiy regulyatori va yallig'lanish anemiyasining rivojlanishining asosiy omili hisoblangan gepsidin oqsili katta qiziqish uyg'otmoqda. Ushbu test klinik amaliyotda anemiyaning differensial tashxisida foydali bo'lishi mumkinligi ko'rsatilgan. Gepsidindan og'iz orqali ferroterapiya samaradorligini bashorat qiluvchi vosita sifatida foydalanish taklif etiladi [77]. Biroq, gepsidinning fiziologik homiladorlik va HA rivojlanishidagi roli haqida yetarli ma'lumotlar mavjud emas.

Peroral ferroterapiya HA uchun "oltin standart" bo'lsa-da, akusherlik amaliyotida tomir ichiga temir qo'shimchalari va rekombinant inson eritropoetin (rEPO) tobora ko'proq foydalanilmoqda. Shifokor qon quyish, tomir ichiga yuborish va rEPO ferroterapiya bilan birgalikda tanlash o'rtasida tanlov qilish kerak bo'lgan klinik vaziyatlardan biri bu tug'ilishdan 2-3 hafta oldin "kashf qilingan" HA hisoblanadi. Biroq, tomir ichiga yuborish va rEPO terapiyasining qiyosiy samaradorligi to'g'risida deyarli hech qanday ma'lumot yo'q.

Shunday qilib, HAning qiyin differensial diagnostikasi imkoniyatlarini yaxshilash va davolash va diagnostika taktikasini yanada oqilona qilish imkonini beradigan zamonaviy diagnostika testlarini izlash dolzarbdir.

Tadqiqot maqsadi

Qon zardobida gepsidin va eritropoetin kontsentratsiyasini baholashga asoslanib, homiladorlikning ikkinchi yarmida ayollarda kamqonlik uchun diagnostika va davolash taktikasini optimallashtirish.

Tadqiqot vazifalari:

1. Homiladorlikning turli trimestrlarida sog'lom ayollarning qon zardobida gepsidin kontsentratsiyasini aniqlash.

2. Homiladorlikning turli xil anemiyalarida gepsidin darajasini baholash va gepsidin testining diagnostik qiymatini aniqlash.
3. Endogen eritropoetinning qiymatlarini aniqlash va homilador ayollarda temir tanqisligi va aralash kelib chiqadigan anemiyada eritropoetin ishlab chiqarishning yetarliligini baholash.
4. Homiladorlikning ikkinchi yarmida anemiyaning davolashda rekombinant inson eritropoetin bilan tomir ichiga va kombinatsiyalangan ferroterapiya samaradorligini solishtirish.
5. Homilador ayollarda anemiyaning davolash taktikasini tanlashda eritropoetin testining diagnostik qiymati va prognoztik ahamiyatini aniqlash.

Ilmiy yangiligi

Gepsidin kontsentratsiyasi normal homiladorlik davrida kamayishi aniqlandi. Bu jarayon 2-3-trimestrlarda temirning so'rilishini oshirishda muhim bo'lishi mumkin, chunki gepsidin temirning so'rilishini bloklaydi. Birinchi marta, homilador ayollarda TTA diagnostikasi uchun gepsidin testining yuqori diagnostik qiymati aniqlandi, optimal chegara nuqtasi 7,4 mkg/L, sezuvchanlik 97,3%, o'ziga xoslik 90,9% va 0,916 xarakterli egri chizig'i (MECHO) ostidagi maydon ekanligi aniqlandi.

Homilador ayollarning turli xil kamqonligi bilan og'rikan ayollarni tekshirganda, anemiyaning og'irligi bo'yicha EPO ishlab chiqarishning yetarli darajada pastligi nafaqat aralash kelib chiqadigan anemiyalar guruhida (60,9%), balki homilador ayollarda TTAda (35,9%) kuzatilishi aniqlandi. Bu fakt og'iz orqali temir qo'shimchalari bilan davolanishga javob bermagan ayollarda tomir ichiga ferroterapiyaga yuqori qarshilikni tushuntirishi mumkin. Birinchi marta 45 IU/l (Sp -100%, Se - 95%) ajratish nuqtasida zardobdagi EPO ning diagnostik darajasi o'rnatildi, bu tomir ichiga ferroterapiyaga javobni taxmin qilish imkonini beradi.

Tadqiqotning nazariy va amaliy ahamiyati.

Tadqiqot natijasida homilador ayollarda anemiya patogeneza, xususan, homiladorlik davrida temir almashinuvi va eritropoezni tartibga solish jarayonlarida gepsidin va EPO ning muhim rolini ko'rsatadigan ma'lumotlar olindi. Homiladorlik davrida gepsidin kontsentratsiyasining pasayishi haqidagi ma'lumotlar homiladorlikning ikkinchi yarmida temirning so'rilishini oshirishni tushuntirishi mumkin.

Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, gepsidin testi homilador ayollarda TTA diagnostikasi uchun yuqori diagnostik ahamiyatga ega. Agar gepsidin qiymati $<7,4$ mkg/l bo'lsa, test homilador ayolning identifikatorini tasdiqlaydi. Gepsidin $7,4$ mkg/l dan ortiq bo'lsa, og'iz orqali yuboriladigan temir qo'shimchalariga qarshilikning yuqori xavfini ko'rsatishi mumkin.

EPO 45 IU/L diagnostik darajasi vena ichiga ferroterapiyaga yaxshi javob berishini bashorat qilishi aniqlandi. Gepsidin va EPO ning aniqlangan diagnostik mezonlari asosida ishlab chiqilgan homiladorlikning ikkinchi yarmida kamqonlikni davolash taktikasini tanlash algoritmi klinik amaliyotda qo'llash uchun tavsiya etiladi.

Metodologiya usullari va tadqiqoti.

Tadqiqotda homiladorligi fiziologik kechuvchi 78 nafar homiladorlik davri turli xil ayollar, 116 nafar homilador ayollar turli xil kelib chiqishi anemiyasi (93 - TTA). va 23 - aralash kelib chiqadigan anemiya), 27 nafar homilador bo'lmagan TTA va 10 sog'lom homilador bo'lmagan ayollar. Ishni amalga oshirishda biz maqsad va vazifalarga mos keladigan zamonaviy so'rov usullaridan, shuningdek, olingan ma'lumotlarni statistik ishlov berishning zamonaviy dasturiy ta'minot usullaridan foydalandik.

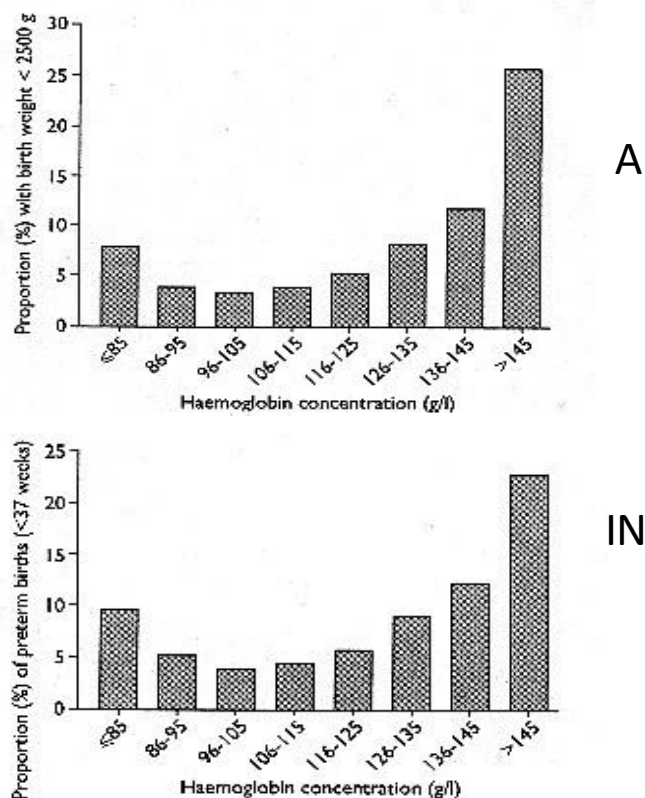
Metodologiya temir tanqisligi markerlarning aniqligi, samaradorligi va eritropoez samaradorligini baholashdan iborat: laboratoriya usullari to'plami (biokimyoviy, ferment immunoassay va umumiy qon testlari), ekspert baholashlari, analitik va statistik usullar (tavsiflovchi statistika, parametrik bo'lmagan mezonlar). .

1-BOB. HOMILADORLIKDA KAMQONLIKNI TASHHIS QO'YISH VA DAVOLASHNING ZAMONAVIY MUAMMOLARI (ADABIYOTLAR BILAN TANISHISH.

1.1 Homilador ayollarda kamqonlik muammosining dolzarbligi (homiladorlik anemiyasining, tug'ish, va yangi tug'ilgan chaqaloqning sog'liga ta'siri)

Uning keng tarqalganligi va aholi salomatligiga salbiy ta'siri kamqonlikni butun dunyo bo'ylab eng jiddiy sog'liq muammolaridan biriga aylantiradi. Anemiya surunkali kasalliklarga chalingan bemorlarda va homilador ayollarda o'limning ortishi uchun mustaqil xavf omilidir. Og'ir anemiya bemorlarning ushbu guruhlarida o'lim xavfini bir necha bor oshiradi. Hindistonda onalar o'limining 16% kamqonlik bilan bog'liq [30]. 2014-yilda Rossiyada onalar yo'qotish sabablari tarkibida birinchi o'rinda ekstragenital kasalliklar, shu jumladan anemiya, ikkinchi o'rinda preeklampsiya, uchinchi o'rinda esa yana og'ir anemiya bilan bog'liq qon ketish bo'lgan [10] abortlar, erta tug'ilish, intrauterin o'sishning cheklanishi va kam vaznli (<2500 g) yangi tug'ilgan chaqaloqlar xavfi ortishi HA ning eng keng tarqalgan oqibatlari bo'lib, randomizatsiyalangan sinovlarda isbotlangan (1-rasm) [34, 107, 119, 123]. Eng xavfli homiladorlikning birinchi trimestrida TT va TTA hisoblanadi. Homiladorlikning erta va o'rtalarida kamqonlikning rivojlanishi erta tug'ilish xavfining ikki baravar oshishi bilan bog'liq [107, 123, 124].

Erta HA (homiladorlikning birinchi trimestrida) erta tug'ilish bilan bog'liqligi AQSh, Buyuk Britaniya, Xitoy, Nepal va Misrda o'tkazilgan ko'plab tadqiqotlar bilan tasdiqlangan [46, 57, 80, 108, 119]. Shu bilan birga, ba'zi mualliflar homiladorlikning ikkinchi trimestridagi ayollarda qayd etilgan o'rtacha kamqonlik va temir tanqisligining ularning homiladorlik va tug'ish jarayoniga salbiy ta'sirini aniqlamadilar [42].



Rasm. 1. Homiladorlik davrida turli darajadagi HA bo'lgan ayollarda kam vaznli yangi tug'ilgan chaqaloqlar nisbati (A) va erta tug'ilish chastotasi (<37 hafta) (B).

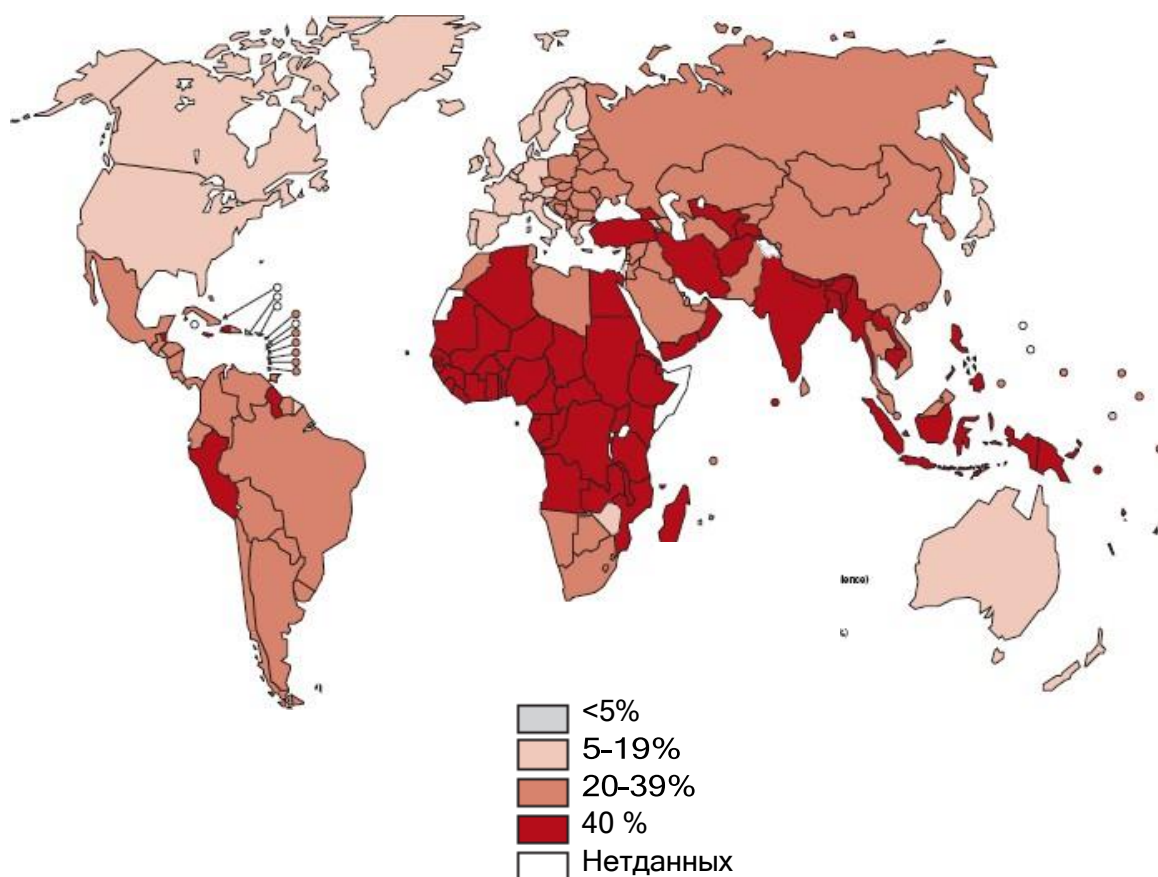
Onaning temir zahiralarining homilalik temir metabolizmiga ta'siri haqida qarama-qarshi dalillar mavjud. Bir qator mualliflar temir tanqisligi bo'lgan ayollardan tug'ilgan yangi tug'ilgan chaqaloqlarda temir zaxiralari kamroq ekanligini ta'kidlaydilar [33,44]. Ba'zi tadqiqotlar Apgar darajasining pastligi va tug'ilishda nevrologik va psixiatrik kasalliklar haqida xabar beradi [139]. Biroq, ko'pchilik tadqiqotchilar homilada temir zahiralarini onaning tanasidagi temir tarkibiga bog'liq emas deb hisoblashadi. Temirning onadan platsenta orqali o'tishi homilaning ehtiyojlari bilan tartibga solinadi, hatto konsentratsiya gradientiga qarshi ham sodir bo'ladi va asosan homiladorlikning uchinchi trimestrida sodir bo'ladi. Shuning uchun TT rivojlanishi faqat erta tug'ilgan chaqaloqlarda (bu davrdan oldin tug'ilgan) va to'liq tug'ilgan chaqaloqlarda 6 oydan oldin bo'lishi (yoki biroz oldinroq bo'lsa) mumkin.

Shuning uchun ham bir qator mamlakatlarda 6-12 oylik yangi tug'ilgan chaqaloqlar uchun TT skriningi tavsiya etiladi [93].

HA yangi tug'ilgan chaqaloq uchun katta yoshdagi diabet va yurak-qon tomir kasalliklarining prognozchisi ekanligi haqida dalillar mavjud [139]. Shuni ta'kidlash kerakki, HA ning bu salbiy ta'siri odatda Hb darajasi $<90\text{g/l}$ bilan bog'liq. Homiladorlikning ikkinchi yarmida Hb darajasi $90-110\text{ g / l}$ bo'lsa, ayol va bola uchun prognoz qulaydir. Homiladorlikning uchinchi trimestridagi bunday yengil anemiya hatto erta tug'ilish xavfini kamaytirish bilan bog'liq [124]. Shu bilan birga, homiladorlikning ushbu davrida Hb kontsentratsiyasining 120g/l dan oshishi yuqori asoratlar xavfi (preeklampsi) bilan to'la. V.A.ning so'zlariga ko'ra Beloshevskiy (2000) homilador ayollarda gemodilyutsiya homiladorlikning ikkinchi yarmiga xos bo'lgan giperkoagulyatsiyaning salbiy oqibatlarini cheklaydigan samarali fiziologik mexanizmdir [3]. Shu sababli, HAni davolashda Hb darajasini maksimal darajada oshirish istagi asossiz va xavflidir.

1.2 Homiladorlikda kamqonlikning epidemiologiyasi

Homilador ayollarda TT va TTA bilan kasallanish bo'yicha ma'lumotlar sezilarli darajada farq qiladi. 2-rasmda JSSTning dunyoda HA tarqalishi haqidagi ma'lumotlari ko'rsatilgan. Kasallikning eng kam darajasi AQSh va G'arbiy Evropa mamlakatlarida, eng yuqori ko'rsatkich Janubi-Sharqiy Osiyo, Hindiston va Afrika qit'asi mamlakatlarida kuzatiladi. Rossiya HA tarqalishining o'rtacha darajasiga ega mamlakatlardan biridir [144].



Rasm. 2. Dunyoning turli mintaqalarida homilador ayollarda kamqonlikning tarqalishi

Mahalliy akusherlik amaliyotida homilador ayollarda TT tarqalishi yuqori hisoblanadi. HAni o'rgangan ko'pchilik tadqiqotchilar homiladorlik davrida anemiyaning eng keng tarqalgan sababi sifatida TTni ta'kidlaydilar. M.M.ning va Shextmanning so'zlariga ko'ra, homilador ayollarda qon kasalliklarining 90 foizi kamqonlik ulushiga to'g'ri keladi, 10 nafar homilador ayoldan 9 tasida Hb darajasi mavjud, $< 110 \text{ g/l}$ TTA dan aziyat chekadi [27]. S. Sifakis, G. Pharmakides (2000) anemiya bilan og'rigan homilador ayollarning taxminan 75 foizida TTA aniqlanganligini ko'rsatadi [131]. B.S. Alper va boshqalar. (2000) anemiya tasdiqlangan homilador ayollarning 54 foizida TTA aniqlangan [32]. Homilador ayollarda identifikatsiyani aniqlash chastotasi va ma'lum bir mintaqadagi ijtimoiy-iqtisodiy rivojlanish darajasi o'rtasida bog'liqlik mavjud.

Sanoati rivojlangan mamlakatlarda homilador ayollarda TT tarqalishi yuqori emas, rivojlanayotgan mamlakatlarda esa 80% yoki undan yuqoriroq bo'lishi

mumkin [72,143]. 1-jadvalda dunyoning bazi mamlakatlarida homilador ayollarda TT tarqalishi ko'rsatilgan.

1-jadval

Dunyo bo'ylab homilador ayollarda temir tanqisligining tarqalishi

Bir mamlakat	TT (shu jumladan temir tanqisligi anemiyasi) %	Temir tanqisligi anemiyasi (umumiy homilador ayollarning %)
Shveytsariya, Hess S.Y. va boshqalar, 2001 [29]	19	3
Skandinaviya mamlakatlari, Haram K. va boshqalar, 2001 [72]	18 – 25	
Germaniya, Bergmann R.L. va boshqalar, 2002 [89]	40,7	13,6
Rossiya, Demixov V.G. va boshqalar, 2002 [22]	32,3 (I trimestr - 19,4 II trimestr - 32,7 III trimestr - 38,0)	14,7 (I trimestr - 7,5 II trimestr - 9,1 III trimestr - 22,9)
AQSh, Beyker W.F. , 2000 [40]		20 (I trimestr – 9 II trimestr – 14 III trimestr 37)
Ekvador, Yopez R. va boshqalar, 1987[91]	46	27,2
Nigeriya, Daouda H. va boshqalar, 1999 [92]	47,8	27,6
Uzbekiston TFD BABAJANOVA	39.2	28,5
Hindiston, Trivedi S.S., Puri M., 2008 [139]		77

Belgiyada 2200 nafar homilador ayolda o'tkazilgan tadqiqotda kamqonlik ularning 4,3 foizida birinchi trimestrda va 31 foiz ayollarda homiladorlikning uchinchi trimestrida aniqlangan [106]. Anemiya bilan kasallangan barcha homilador ayollar orasida homiladorlikning birinchi va uchinchi trimestrlarida TTA ulushi mos ravishda 35% va 75% ni tashkil etdi. Tunisda homilador ayollarda kamqonlikning tarqalishi 1995-yilda 35,4 foizni tashkil etgan bo'lsa, 2011-yilga kelib bu ko'rsatkich 28,9 foizga kamaydi [69].

D.Ya. Dimitrova (1980)ning so'zlariga ko'ra, homiladorlik davrida haqiqiy TTA chastotasi kamdan-kam hollarda 30% dan oshadi. Omarov S.M.A.ning ma'lumotlariga ko'ra, homilador ayollarning 15-30%, ma'lumotlariga ko'ra Diekman – 37,5% (statistik <~ natijasi) Britaniya Tibbiyot Kengashi ko'rsatmasi bo'yicha 5000 holatlarini o'rganish) (Dimitrov D.Ya. keltirgan). Ba'zi mualliflarning fikriga ko'ra, homiladorlikning oxirida deyarli barcha homilador ayollarda yashirin TT mavjud va ularning 1/3 qismida TTA rivojlanadi [12,24,126].

V.G. Demikhova va boshqalarning so'zlariga ko'ra 450 homilador ayolning 145 tasida (32,2%) TT aniqlangan [22]. TT diagnostikasi biokimyoviy testlar va zardobdagi ferritinni qo'llashni o'z ichiga olgan kombinatsiyalangan laboratoriya tekshiruv asosida tasdiqlandi, TT diagnostikasi uchun maksimal diagnostik qiymatga ega [137,140,145].

450 nafar homilador ayolning 161 nafarida (35,8%) kamqonlik aniqlangan. Homiladorlikning birinchi, ikkinchi va uchinchi trimestrlarida tekshirilganlarning 93 nafarining 22 nafari (23,7 foizi), 165 nafarining 42 nafari (25,5 foizi) va 192 nafarining 97 nafari (50,5 foizi) kamqonlik bilan kasallangan homilador ayollarni tashkil etdi. Homiladorlikning ikkinchi yarmida HA sonining sezilarli o'sishi tendensiyasi ham I.S. Tarasova va boshqalar. (2007), ular homiladorlikning birinchi, ikkinchi va uchinchi trimestrlarida mos ravishda 26,4%, 26,2% va 36,5% ayollarda HAni aniqladilar [2].

Homiladorlik davrida homilador ayollarda temir tanqisligining turli bosqichlarining uchrash chastotasi

Temir tanqisligi bosqichi	Trimestrlar			Umumiy hisoblar. %450 100	
	I GURUH*=93	II GURUH=165	III GURUH=192		
Latent temir tanqislik holati	5 (5,4%)	18 (10,9%)	13 (6,8%)	36	8,0
Temir tanqislik holati	6 (6,5%)	21 (12,7%)	16 (8,3%)	43	9,6
TTA	7 (7,5%)	15 (9,1%)	44 (22,9%)	66	14,7
Temir tanqisligi bo'lgan jami ayollar	18 (19,4%)	54 (32,7%)	73 (38%)	145	32,3

* – har trimestrda tekshirilgan ayollar soni

Tekshirilayotgan homilador ayollar orasida TTA bilan kasallangan ayollarning ulushi birinchi, ikkinchi va uchinchi trimestrlarda mos ravishda 7,5%, 9,1% va 22,9% ni tashkil etdi (2-jadval).

Olingan natijalar homiladorlik davrida identifikatorning tarqalishi bo'yicha o'z ma'lumotlarimizni xorijiy tadqiqotlarning nashr etilgan ma'lumotlari bilan solishtirish imkonini berdi. Rossiyada homilador ayollarda TT chastotasi AQShda homilador ayollar orasida TT tarqalishi bilan solishtirish mumkin, rivojlanayotgan mamlakatlar (Ekvador, Nigeriya) va Hindistonga qaraganda ancha past va G'arbiy Evropada (Shveytsariya) bu ko'rsatkichdan sezilarli darajada yuqori, Belgiya, Skandinaviya mamlakatlari) (1-jadval).

V.G.Demixovning tadqiqotida 161 homilador ayollarning kamqonligi bilan kasallangan ayollarning 66 tasida (41%) TTA va 95 tasida (59%) TTA aniqlangan (3-jadval).

**Homiladorlikning turli davrlarida temir tanqisligi va temir tanqisligi
bo'lmagan anemiya nisbati**

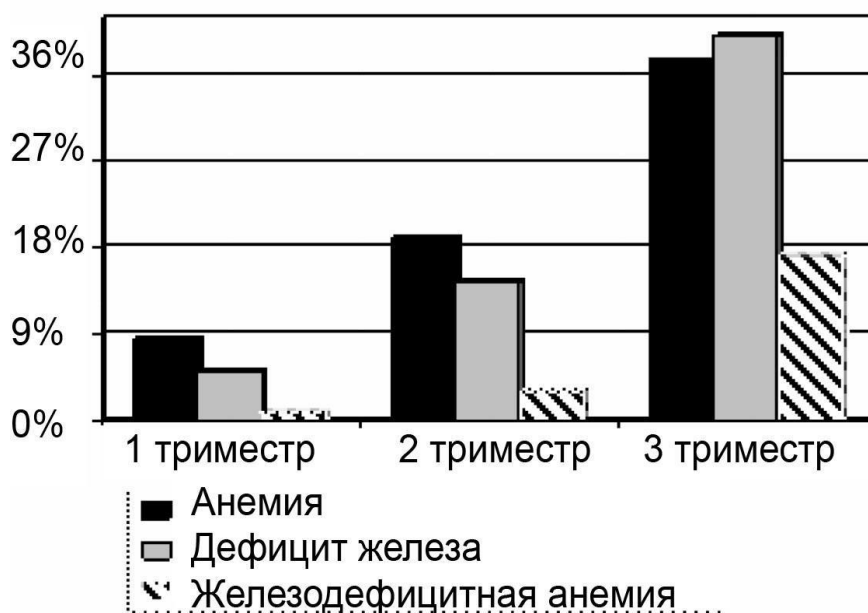
Anemiya turi	Trimestrlar			Umumiy hisoblar. %
	I	II	III	
TTA	7 (7,5%)*	15 (9,1%)	44 (22,9%)	66 41,0
TTA emas	15 (16,1%)	27 (16,4%)	53 (27,6%)	95 59,0**
Jami	22 (23,6%)	42 (25,5%)	97 (50,5%)	161 100,0

* - Har bir trimestrda tekshirilgan ayollarning umumiy sonining % i qavs ichida berilgan

** - $p < 0,05$

Shunga o'xshash natijalar AQSHda TT tarqalishiga oid yirik tadqiqotlardan birida (Camden Study 2001-2007) olingan bo'lib, ular 3-rasmda keltirilgan [124].

Homiladorlikning ikkinchi yarmida kamqonlik bilan kasallangan homilador ayollar soni sezilarli darajada oshdi: birinchi, ikkinchi va uchinchi trimestrlarda mos ravishda 5%, 14,4% va 40%. Bundan tashqari, TTA ning ulushi birinchi trimestrda atigi 0,9% , ikkinchi trimestrda 3% va uchinchi trimestrda 17% edi. Shunday qilib, TTA homiladorlik davrida qayd etilgan anemiyalarning yarmidan kamini tashkil qiladi. Ushbu ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, HA ko'p faktorli xususiyatga ega va TT homiladorlik davrida anemiyaning muhim, ammo yagona sababi emas, bu tashxisni va HA uchun davolash taktikasini tanlashni qiyinlashtirishi mumkin.



Eslatma: Anemiya mezonlari: I va III trimestr - 110 g/l, II trimestr - 105 g/l. TT zardobdagi ferritin darajasi <12 mkg/L va transferrin temir bilan to'yinganligi <15% bilan tasdiqlangan.

3-rasm. Camden Study (2001-2007) bo'yicha Amerika Qo'shma Shtatlarida homilador ayollarda kamqonlik va temir tanqisligining tarqalishi.

1.3 Homilador ayollarda kamqonlikning patogenezi haqida hozirgi tushuncha.

Majoziy ma'noda "temir biologiyasining oltin davri" deb ataladigan so'nggi 20 yil ichida temir almashinuvi va eritropoezni tartibga solish mexanizmlarini tushunishni sezilarli darajada yaxshilagan bir qator muhim kashfiyotlar qilindi. Bu surunkali kasalliklar kamqonligi patogenezi, malign neoplazmalarda, shu jumladan HAdan anemiyani tushunishni sezilarli darajada yaxshilash imkonini berdi. Bugungi kunda HA endi faqat oddiy temir tanqisligi bilan bog'liq emas. Homilador ayollarda kamqonlikning patogenezi multifaktorial bo'lib, eritropoez va temir almashinuvining murakkab kombinatsiyalangan buzilishini ifodalaydi.

Homiladorlik davrida suyak iligi gematopoezining faolligi [5,14]. Y.Beguin, G.Lipscei 317 nafar homilador ayolni tekshirganda, tug'ilish vaqtida EPO darajasining bosqichma-bosqich o'sishi aniqlandi: birinchi, ikkinchi va uchinchi 19,1 IU/l, 28,4 IU/l va 37,7 IU/l. mos ravishda trimestrlar [45]. Eritropoezning bu fiziologik kuchayishi

homiladorlik davrida qizil qon tanachalari hajmining ko'payishini ta'minlashga qaratilgan bo'lib, ular 25-35% ga etishi mumkin [83, 84, 90,116]. V.G. Demixov (2003) ma'lumotlari ham normal homiladorlik davrida eritropoezning EPOga bog'liq o'sishini ko'rsatdi, bu bir qator xorijiy mualliflarning ma'lumotlariga mos keladi [45, 66, 74, 82].

Oddiy homiladorlik davrida eritropoetik faollikning oshishi sabablari haqidagi savol juda muhim va bahsli. Gipoksiya eritropoezning asosiy regulyatori ekanligini hisobga olsak, homilador ayollarda gematopoezni rag'batlantirishning gipoksik gipotezasi eng mantiqiydir. Homiladorlikning birinchi trimestrida buyrak qon oqimi sezilarli darajada oshadi, bu endogen EPO darajasini aniqlaydi, bu homilador bo'lmagan ayollardan deyarli farq qilmaydi. Biroq, homiladorlikning ikkinchi yarmida uteroplazental qon aylanishi foydasiga qayta taqsimlash sodir bo'ladi, buyraklardagi qon oqimi pasayadi, bu esa gipoksiyaga, GIFni rag'batlantirishga va EPO ishlab chiqarishni ko'paytirishga olib keladi. Boshqa tomondan, trofoblast hujayralari tomonidan EPO ishlab chiqarilishi isbotlangan. Biroq, homiladorlik davrida eritropoezni modulyatsiya qilishda platsenta EPO ning roli to'liq aniq emas. Trofoblast hujayralari va fetoplazental qon tomirlarining endotelial hujayralari yuzasida EPO-R ning aniqlanishi (ular EPO-R ni ifodalaydi, lekin ligand emas) platsentada ishlab chiqarilgan EPO ning avtokrin va parakrin xususiyatlarini ko'rsatadi [36, 120]. Shu munosabat bilan platsenta EPO ning asosiy vazifalari trofoblast hujayralarining ko'payishi, differentsiatsiyasi va omon qolishini, shuningdek, fetoplazental angiogenezni ta'minlashdan iborat.

Shu bilan birga, HA SKAdagi kabi eritropoezning buzilishi va surunkali buyrak etishmovchiligidagi anemiya bilan tavsiflanadi [140]. Y. Beguin va boshqalar. (1991) homilador ayollarda anemiyaning og'irligiga EPO ishlab chiqarishning etarliligini o'rganib chiqdi. Uchinchi trimestrda HA holatlarining 10 foizida va birinchi ikki trimestrda 25 foiz hollarda anemiya zo'ravonligida EPO darajasi nisbatan past ekanligi ko'rsatilgan ($O/P \log EPO < 0,8$). Homiladorlikning 9 dan 16- haftasigacha bo'lgan davrda kamqonlik bilan og'rikan homilador ayollarning 34 foizida kamqonlik darajasiga qadar EPO ning noto'g'ri kam ishlab chiqarilishi kuzatildi [45]. Klinik amaliyotda rekombinant EPO dan foydalanishning birinchi natijalari HA ni davolashda yuqori samaradorlikni ko'rsatdi, bu bilvosita anemiya bilan og'rikan homilador ayollarda eritropoezning buzilishini ko'rsatdi [63, 118].

V.G Demikhova va boshqalar. (2003, 2015) tomonidan tadqiqotlarda HA rivojlanishi yoki samarasiz eritropoez (temir tanqisligi va normal eritropoez uchun zarur bo'lgan boshqa omillar tufayli) ekanligini ko'rsatdi. EPO tomonidan suyak iligining ko'proq yoki kamroq adekvat qo'zg'alishi), TTA yoki gipoproliferativ eritropoez (EPO ning noto'g'ri ishlab chiqarilishi tufayli), SKA va anemiya bilan normal temir almashinuvi bilan yoki ikkalasi kabi infeksiyon fonida TTA (4-jadval) [6, 7].

4-jadval

Homilador ayollar anemiyasida eritropoez buzilishlarining turlari

Anemiya turi	Effektiv bo'lmagan eritropoez	Gipoproliferativ eritropoez
TTS	+	$\pm^*$
Infeksion sabab tufayli TTA	+	+
SKa		+
Oddiy temir almashinuvi bilan anemiya		+

Eslatma: * - nisbatan past koeffitsienti Hb-EPO ning teskari korrelyatsiyasi va $O/P \log EPO < 0.8$ (3.2-jadval) shuni ko'rsatadiki, TTA bilan og'rikan ba'zi homilador ayollar EPO ishlab chiqarishni biroz ingibitsiya qiladi.

HAda eritropoez holatini o'rganish uchun V.G. Demixov (2003) anemiya bilan og'rigan 172 homilador ayollar guruhidan foydalangan. Klinik va laboratoriya ma'lumotlariga ko'ra, barcha anemiyalar IV guruhlariga bo'lingan: I - TTA ($n = 55$), II – INFEKTSION tufayli TTA ($n=17$), III – ASK ($n=13$) va IV – anemiya normal temir almashinuvi darajasi ($n=87$). Nazorat guruhi sifatida TTA bilan kasallangan 20 nafar homilador bo'lmagan ayollar guruhi ishlatilgan.

EPO mahsulotlarining muvofiqligini baholash EPO ning belgilangan (O) darajasi logarifmining taxminiy (P) darajasining logarifmiga nisbatini aniqlash asosida amalga oshirildi. EPO ($O/P \log EPO$ nisbati) [117]. $O/P \log EPO < 0,8$ bo'lsa, EPO ishlab chiqarish kamqonlikning yetarli darajada past darajasi deb hisoblanadi. EPO ishlab chiqarishning kamqonlik darajasiga muvofiqligining matematik modeli sifatida biz TTA bilan homilador bo'lmagan ayollarning mos yozuvlar guruhida olingan Hb-EPO munosabatlaridan foydalandik.

EPO ning eng adekvat ishlab chiqarilishi TTA bo'lgan homilador ayollar guruhida aniqlangan ($r=-0,54$, $O/P \log EPO = 0,84 \pm 0,04$). Biroq, anemiya bilan og'rigan homilador ayollarning boshqa uchta guruhida bo'lgani kabi, ulardagi $O/P \log EPO$ indikator nazorat guruhidagi $O/P \log EPO$ ko'rsatkichidan sezilarli darajada farq qilgan (5-jadval). Temir almashinuvining normal ko'rsatkichlari bo'lgan anemiyaning eng ko'p IV guruhida EPO ishlab chiqarilishi ham anemiya darajasiga etarli emas edi ($r = - 0,14$, $O/P \log EPO = 0,68 \pm 0,03$).

Olingan ma'lumotlar anemiyaning og'irligida endogen EPO ning etarli darajada kam ishlab chiqarilishi ko'pincha ABda kuzatilganligini aniq ko'rsatdi. Bu barcha HA uchun $O/P \log EPO$ koeffitsientining $<0,8$ qiymatlari va anemiya bilan og'rigan homilador ayollarning guruhlarida nazorat bilan solishtirganda Hb-EPO korrelyatsiya koeffitsientining sezilarli darajada farq qilishi bilan ko'rsatilgan. (5-jadval).

Homilador ayollarda anemiyaning turli turlari uchun EPO ishlab chiqarishning kamqonlik darajasiga muvofiqligini tahlil qilish

Anemiya turi	Hb (g/l)	Chiziqli regressiya tenglamasi	Korrelyatsiya koeffitsienti(r)	O/P jurnal (EPO)	P
Nazorat guruhi	96,2±3,0	EPO = - 0,02Hb + 3,27	- 0,83	0,99±0,03	-
TTA	98,1±1,3	EPO = -0,02Hb + 3,46	- 0,54	0,84±0,04	<0,01
TTA + infeksiya	96,7±1,9	EPO = 0,03Hb - 2,07	0,82	0,73±0,05	<0,001
SKA	96,1±3,1	EPO = 0,08Hb + 19,78	0,05	0,80±0,05	<0,01
Oddiy temir almashinuvi bilan bog'liq anemiya	99,2±0,8	EPO= -0,20Hb + 36,9	- 0,14	0,68±0,02	<0,001

Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda EPO ishlab chiqarishning pasayishining eng muhim sabablari yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi, gepatotsitlar tomonidan gepsidin sintezining ko'payishi va giperestrogenemiya [23].

Yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi EPO ishlab chiqarishni inhibe qilishning muhim patofiziologik mexanizmlaridan biridir [53, 54, 64, 110, 111, 113]. A.M. Vanucchi va boshqalar. INF-g yolg'iz yoki TNF-a bilan birgalikda inson gepatomasi Hep3B hujayralari tomonidan EPO ishlab chiqarishga inhibitiv ta'sir ko'rsatishini ko'rsatdi [86]. Bir qator tadqiqotlar INF-g ning SKA rivojlanishiga aniq ta'sirini qayd etdi [97,100,101,105].

INF-g ning ta'sir qilish mexanizmi S. Taniguchi va boshqalarga qadar yaxshi tushunilmagan. IFN-g ning eritropoezni inhibe qiluvchi ta'siri, EPO ishlab chiqarishni inhibe qilishdan tashqari, suyak iligi eritroid hujayralari yuzasida EPO-R ning kamayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatmadi [87]. Shunday qilib, IFN-g ning ortiqcha ishlab chiqarilishi gipoproliferativlikning sababi bo'lishi mumkin.

EPO darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda ham eritropoez INF-g va boshqa yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ortiqcha ishlab chiqarish manbai bo'lishi mumkin: 1) gipoksiya (ishemiya) sharoitida platsenta, 2) murakkab homiladorlik davrida turli yuqumli patogenlar tomonidan qo'zg'atilgan T-limfotsitlar [39, 43, 60, 98, 133].

HA da gipoproliferativ eritropoezning sabablaridan biri ham homiladorlik davrida qon zardobida estrogen konsentratsiyasining oshishi bo'lishi mumkin [25]. Estradiolning eritropoezga inhibitiv ta'siri, bu qon zardobidagi EPO darajasini oshirmasdan, mo'tadil anemiya rivojlanishiga olib keladi, H. Horiguchi va boshqalar tomonidan kalamushlarda o'tkazilgan tajribada ko'rsatilgan. [81]. Mualliflar shunga o'xshash mexanizm homilador ayollarda anemiya rivojlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin, deb hisoblashadi.

V.G. Demixov va hammualliflari tomonidan olingan ma'lumotlar bo'yicha gepsidinning HA'dagi rolini o'rganib, HA patogenezida yallig'lanish jarayonlarining rolini ko'rsatdilar. Biroq, ular qon zardobidagi gepsidin konsentratsiyasini aniqlashga asoslangan edi, bu progormon qon zardobidagi gepsidin konsentratsiyasi bilan bevosita bog'liqdir [94]. Bir qator HALarda progepsidin konsentratsiyasining oshishi homiladorlik davrida yallig'lanish reaksiyasining faollashishini ko'rsatishi mumkin. Bundan tashqari, gepsidinning proanemik roli nafaqat temir metabolizmini tartibga solishning buzilishida, balki uning eritropoetik faollikka inhibitiv ta'siri hamdir [78].

O'zining tadqiqotlari va adabiyot ma'lumotlarini tahlil qilish natijalariga asoslanib, V.G. Demixov HA patogenezining multifaktorial nazariyasini ishlab chiqdi [7]. HA - eritropoezning murakkab, ko'pincha kombinatsiyalangan buzilishlari bo'lgan aralash anemiyalar guruhi. Anemiyaning patogenezini ko'p jihatdan homilador ayolning tanasidagi temirning dastlabki zahiralariga, oziq-ovqat tarkibidagi temir tarkibiga va homiladorlik davriga bog'liq. Homiladorlikning birinchi trimestrida TT (va TTA) bilan kasallanish darajasi taxminan ushbu populyatsiyadagi homilador bo'lmagan ayollarda TT tarqalishiga teng sifatida

homila o'sishi va platsenta rivojlanishi yuqorida qayd etilgan patofiziologik mexanizmlarning ishga tushirilishi tufayli homiladorlikning taxminan 15 haftaligidan boshlab TTA va TTA bo'lmagan miqdori sezilarli darajada oshadi.

Homiladorlikning ikkinchi yarmida HA patogenezini giperestrogenemiya rivojlanishi va platsenta va homila hajmining yanada oshishi tufayli temirga bo'lgan ehtiyojning yanada oshishi bilan sezilarli darajada murakkablashadi. TTA, fetoplasental etishmovchilik va boshqa omillar sabab bo'lishi mumkin bo'lgan gipoksiya sharoitida platsenta yallig'lanishga qarshi sitokinlar, xususan, HA da eritropoezning buzilishida muhim rol o'ynaydigan IFN-g ishlab chiqarishni sezilarli darajada oshiradi. Turli vaziyatlarda temir metabolizmining normal ko'rsatkichlari bo'lgan TTA, HA yoki aralash kelib chiqadigan anemiya (TTA homiladorlikning o'zi bilan bog'liq bo'lgan INF-g ishlab chiqarishning ko'payishi (giperestrogenemiya va boshqalar) tufayli etarli darajada past EPO ishlab chiqarilishi bilan birgalikda) rivojlanishi mumkin.) yoki homiladorlik paytida infeksiyalar bilan). Bundan tashqari, homiladorlikning har qanday davrida (odatda ikkinchi yarmida) yallig'lanish anemiyasining rivojlanishi ma'lum patogenezini bo'lgan homilador ayollarga xos bo'lgan infeksiyalar tufayli bo'lishi mumkin. Homiladorlikning ikkinchi yarmida ko'pchilik anemiya patogenezining o'ziga xos xususiyati kamqonlikning noto'g'ri darajada pastligi va endogen EPO (gipoproliferativ eritropoez) ishlab chiqarilishi, ehtimol proinflatuar sitokinlar va giperestrogenemiyaning haddan tashqari ishlab chiqarilishi bilan bog'liq. Buyraklarda EPO ishlab chiqarishni to'g'ridan-to'g'ri ingibitsiya qilishdan tashqari, gipoproliferativ eritropoez rivojlanishining omillaridan biri eritroid hujayralari yuzasida EPO-R ning kamayishi bilan bog'liq EPO / EPO-R o'zaro ta'sirining buzilishidir. IFN-g va boshqa yallig'lanishga qarshi dorilarning haddan tashqari ishlab chiqarilishi tufayli suyak iligi, sitokinlar.

Hozirgi vaqtda homilador ayollarda kamqonlikning patogenezini surunkali kasalliklar anemiyasi belgilariga ega bo'lgan va oddiy anemiya bilan bog'liq bo'lmagan eritropoez va temir gomeostazining murakkab kombinatsiyalangan buzilishi sifatida qaraladi.

temir tanqisligi. TTA va HA o'rtasidagi asosiy farq shundaki, TTA mutlaq temir tanqisligi bilan bog'liq, HA patofiziologiyasi esa multifaktorialdir (4-rasm). Shu sababli, HA uchun differensial tashxis va terapevtik taktikani tanlash, ayniqsa homiladorlikning ikkinchi yarmida qiyin.

1.4 Homilador ayollar diagnostikasining xususiyatlari

HA ko'p faktorli patogenezga ega ekanligini hisobga olsak, ular TTA bilan ifodalangan anemiyalarning aralash guruhini, yallig'lanish anemiya belgilariga ega bo'lgan, ammo homiladorlikning o'zi bilan bog'liq bo'lgan patogenetik mexanizmlar ta'sirida rivojlanadigan temir almashinuvi normal darajadagi anemiyalarni ifodalaydi. (homilador ayollar anemiyasi), surunkali kasalliklar anemiyasi (SKA) urogenital tizimning turli o'tkir surunkali infeksiyalari fonida anemiya bilan kasallangan 500 dan ortiq homilador ayollarni ko'rikdan o'tkazgan V.G. Demixov va boshqalar. (2015) mualliflar profilaktika maqsadida homiladorlik davrida multivitaminli komplekslarni keng qo'llash bilan bog'liq bo'lgan makrositar anemiyaning bitta holatini aniqlamadi [7]. Biroq, mavjud adabiyotlarga ko'ra, homilador ayollarda makrositar anemiyaning tarqalishi rivojlangan mamlakatlarda 4-5% va rivojlanayotgan mamlakatlarda 25% ni tashkil qiladi [139]. Bundan tashqari, homiladorlik davrida umumiy aholiga xos bo'lgan anemiyaning boshqa turlari ham kuzatilishi mumkin. Ularning orasida homilador ayol va homilaning prognoziga ta'siri nuqtai nazaridan eng muhimi aplastik, gemolitik anemiya va talassemiya hisoblanadi.



4-Rasm. Multifaktorial patogenezi kamqonlik homilador ayollar

ТТ ва HA rivojlanishining muhim omillaridan biri ekanligini hisobga olsak, u yoki bu temir tanqisligi sindromini aniqlash tashxisda asosiy rol o'ynaydi, chunki u har bir aniq holatda terapevtik taktikani aniqlash imkonini beradi. Hozirgi vaqtda temir tanqisligi sindromlariga mutlaq temir tanqisligi (ТТ), funksional temir tanqisligi (FTT) va hepsidin ishlab chiqarishning ko'payishi bilan bog'liq yallig'lanish (temir sekvestri) tufayli temir tanqisligi kiradi [70].

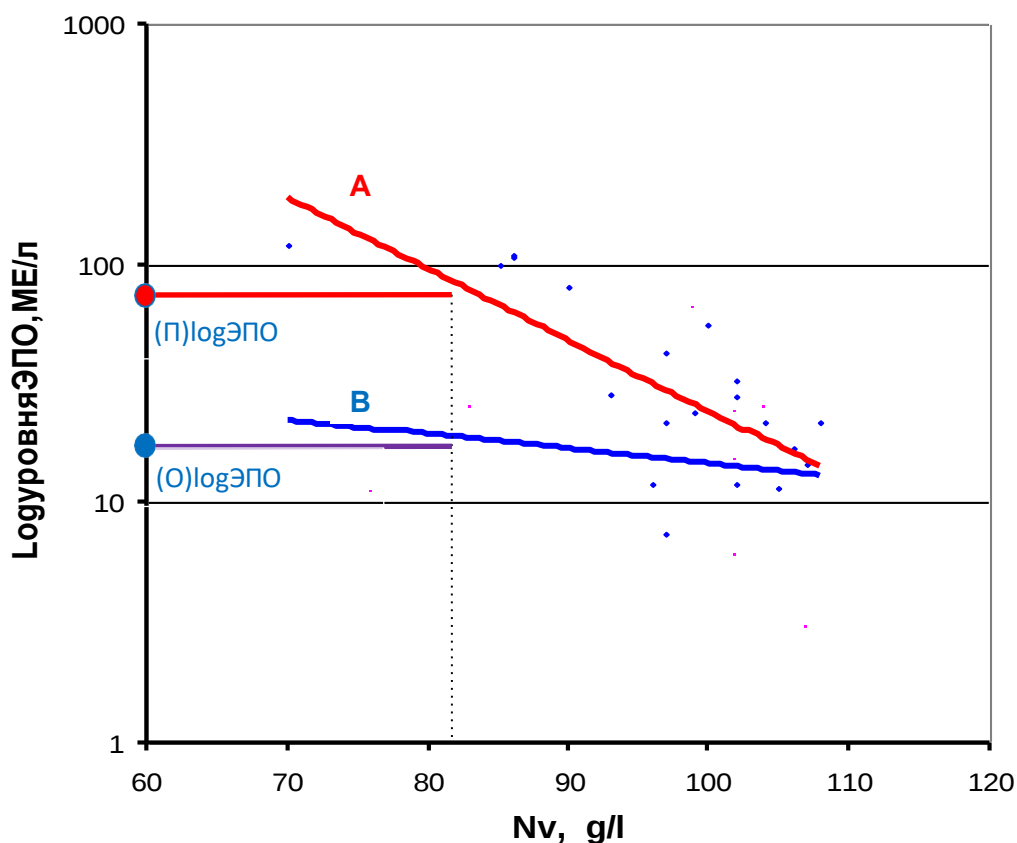
Berilgan klinik vaziyatda bemorda bitta yoki 2-3 ta temir tanqisligi sindromi rivojlanishi mumkin, bu esa temir tanqisligi eritropoeziga va anemiyaga olib keladi (5-rasm). Temir tanqisligi sindromlarining differentsial diagnostikasi har bir alohida holatda temir tanqisligi eritropoezining eng ehtimoliy sababini aniqlash va anemiyani davolashning eng oqilona taktikasini aniqlash imkonini beradi.



5-Rasm. Temir tanqisligi sindromlari

Muayyan klinik vaziyatda bemorda bitta yoki 2-3 ta temir tanqisligi sindromi rivojlanishi mumkin, bu temir tanqisligi eritropoezi va anemiyaga olib keladi.

Amaliy nuqtai nazardan, HAning barcha turlarini ikki guruhga bo'lish bir xil darajada muhimdir: 1) ko'p hollarda EPO ishlab chiqarilishi yetarli bo'lgan anemiya
2) EPO ishlab chiqarilishi yetarli darajada past bo'lgan anemiya (6-rasm).



Eslatma: EPO ishlab chiqarishning adekvatligini baholash EPO ning belgilangan (O) darajasining logarifmini (sinov zardobida) taxminiy (P) darajasining logarifmiga nisbatini aniqlash asosida amalga oshiriladi. EPO (bir xil Hb darajasiga ega TTA bilan kasallangan bemorning nazorat zardobida) - O/P nisbati ($\log \text{EPO}$). $O/P (\log \text{EPO}) < 0,8$ [117] bo'lsa, EPO ishlab chiqarish kamqonlikning yetarli darajada past darajasi hisoblanadi.

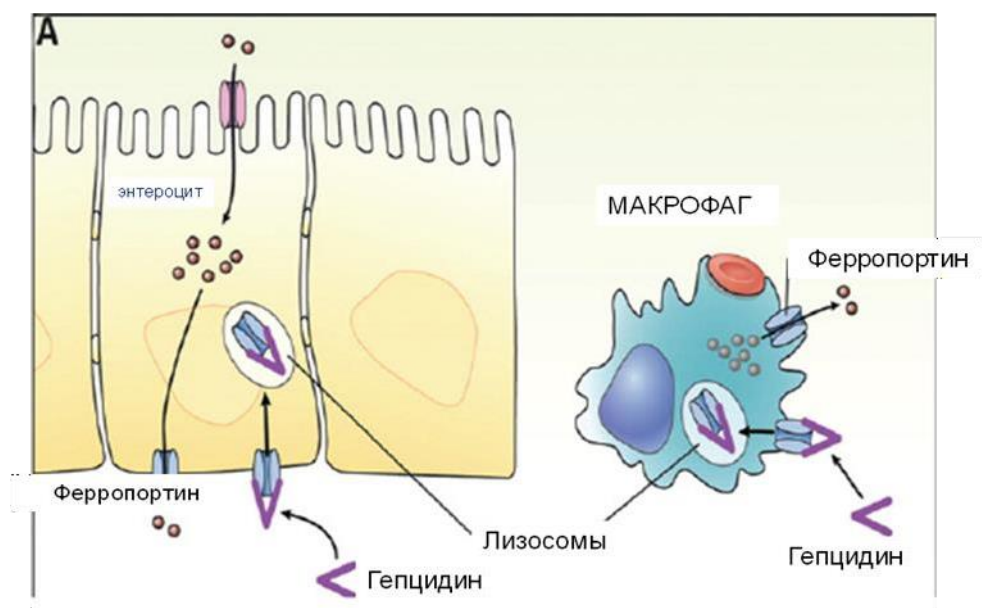
6-rasm. Adekvat (A) va yetarli darajada past (B) EPO ishlab chiqarilishi bilan anemiyada Hb darajasi va sarum eritropoetin (EPO) kontsentratsiyasi (Log shkalasi) o'rtasidagi bog'liqlik.

Guruhlarga bo'linish patogenetik jihatdan oqlanadi, chunki bu sizga eng maqbul davolash rejimini tanlash imkonini beradi: birinchi guruhda - temir preparatlari, ikkinchi guruhda - rEPO dan foydalanish.

Klinik amaliyotda homilador ayollarda eritropoez buzilishlarining patogenezining o'ziga xos xususiyatlarini hisobga olgan holda, aralash kelib chiqadigan anemiya juda keng tarqalgan. Shu sababli, TTA bilan og'rikan ba'zi homilador ayollar, mavjud infeksiya o'choqlari yoki homiladorlikning o'zi fonida tizimli yallig'lanish reaksiyasi tufayli gepsidin ishlab chiqarishning ko'payishi natijasida rivojlanadigan og'iz orqali temir preparatlari bilan davolanishga qarshilik ko'rsatishi mumkin va ichaklarda temirning so'rilishi kamayadi.

Yallig'lanish sharoitida gepatotsitlar tomonidan chiqariladigan gormon bo'lgan gepsidin temirning ichakda so'rilishini va temirning depodan qayta ishlatilishini bloklaydi, shu bilan qon plazmasidagi temir kontsentratsiyasini kamaytiradi va temir tanqisligi eritropoezining rivojlanishiga yordam beradi. Gepsidin ta'sir qilish mexanizmi temirning qon plazmasiga asosiy tashuvchisi bo'lgan ferroportinning bog'lanishi va parchalanishi bilan bog'liq (7-rasm). Gepsidin yuqori darajasi ko'plab yallig'lanish kasalliklarida, jumladan, revmatologik kasalliklar, yallig'lanishli ichak kasalliklari, infeksiyalar, jiddiy kasalliklar va malign o'smalarda uchraydi.

Gepsidin ferroportin (qon plazmasidagi temirning asosiy tashuvchisi) bilan bog'lanib, uning degradatsiyasiga olib keladigan funksional faolligini pasaytiradi. Enterotsitda gepsidin ta'siri temirning bazolateral membrana orqali o'tishining pasayishiga va temirning so'rilishining pasayishiga olib keladi. Makrofaglar va gepatotsitlarda gepsidin hujayradan temir eksportining kamayishiga va natijada temirning hujayra ichidagi konsentratsiyasining oshishiga olib keladi.



7-Rasm. Ferroportin vositachiligidagi mexanizmi gepsidin bilan temirning almashinuvini tartibga solish

Hozirgi vaqtda gepsidinining shakllanishi SKA rivojlanishining asosiy mexanizmi ekanligiga ishoniladi [67]. TTA va SKA o'rtasidagi asosiy farq shundaki, TTA mutlaq temir tanqisligi bilan bog'liq, SKA patofiziologiyasi esa multifaktorialdir.

Shunday qilib, SKA rivojlanishida yetakchi rolni omillar majmuasi o'ynaydi, ularning asosiylari gepsidin ishlab chiqarishning ko'payishi va eritropoezning yetarli darajada past bo'lmagan EPO ishlab chiqarilishi va kamqonlik darajasi ko'rinishida buzilishi tufayli temir gomeostazini buzishdir.

TTA va SKA hech qanday o'ziga xos ko'rinishga ega emas va faqat shikoyatlar va ob'ektiv tekshiruv ma'lumotlari asosida farqlanishi mumkin emas. Laboratoriya tekshiruvi ma'lumotlari HA ning differensial tashxisi uchun hal qiluvchi ahamiyatga ega.

X.M. Waters va boshqalarning (2001) so'zlariga ko'ra. HA, surunkali buyrak yetishmovchiligida SKA va anemiya bilan bir qatorda, eritropoez kasalliklarini to'liq tahlil qilish majburiy bo'lgan va sezilarli qiyinchiliklar bilan bog'liq bo'lgan shartlardir [140].

Diagnostika bilan klinik amaliyotda buning uchun quyidagi laboratoriya ko'rsatkichlaridan foydalanish mumkin: gemoglobin, gematokrit, retikulotsitlar soni va boshqa eritrotsitlar indeksleri, qon zardobidagi temir, sarumning umumiy temirni bog'lash qobiliyati, sarum ferritin, sarum TR, gepsoidin, eritropoetin. Albatta, HAning muntazam diagnostikasi uchun barcha sanab o'tilgan belgilarni qo'llashning hojati yo'q. Turli mamlakatlar odatiy klinik amaliyotda HA tashxisini qo'yish uchun o'zlarining tasdiqlangan diagnostika panellaridan foydalanadilar, ular 1, 2 yoki 3 laboratoriya parametrlarini o'z ichiga olishi mumkin. Homiladorlik davrida temir gomeostazi bo'yicha adabiyotlarni yaqinda ko'rib chiqishda C. Cao va K.O. O'Brien (2013) homiladorlik davrida temir metabolizmini tavsiflovchi eng ko'p ishlatiladigan belgilar ro'yxatini taqdim etdi [50]. Mualliflar orasida Hb, gematokrit, EPO va sTR mavjud. Bularning va ba'zi laboratoriya belgilarining ajralish nuqtalari, shuningdek, ularning mos yozuvlar intervallari 6-jadvalda keltirilgan.

6-jadval

Ajratish nuqtalari va mos yozuvlar oraliqlar homiladorlik davrida TTA diagnostikasi uchun asosiy laboratoriya belgilari

Laboratoriya belgilari	I trimestr	II trimestr	III trimestr
Hb, g/l qora tanli ayollarda kamqonlik mezonlari chekuvchi ayollarda anemiya mezonlari mos yozuvlar oralig'i	<110<102<113 116-139	<105<97<108 97-148	<110<102<113 95-150

6-Jadval Davomi

Laboratoriya belgilari	I trimestr	II trimestr	III trimestr
Qora ayollarda anemiya mezonlari uchun gematokrit (%) mezonlari chekuvchi ayollarda kamqonlik mezonlari mos yozuvlar oralig'i	<33<31<3431-41	<32<30<3330-39	<33<31<3428-40
Zardovdagi ferritin (ZF), mkg/l mos yozuvlar oralig'i	<126,0-130	<122,0-230	<120-116
Zardobdagi transferrin retseptorlari (TFR), mg/l	4,4 yoki 8,5		
TR-FS indeksi (TR/log FS)	1.8		
Transferrin temir bilan to'yinganligi (TIS), %	<16		

Hozirgi vaqtda AQShda, bir qator Evropa mamlakatlarida, Rossiyada Hb va gematokrit homilador ayollarda TTA ning muntazam diagnostikasi uchun eng ko'p qo'llaniladigan markerlardir. Biroq, homilador ayollarda gemodilyutsiya darajasining sezilarli individual tebranishlari tufayli bu ko'rsatkichlar juda o'zgaruvchan bo'lishi mumkin. Homiladorlik uchun xarakterli giperplazmemiya bilan birgalikda eritropoezning murakkab buzilishlari farq qiladi.

HA diagnostikasi qiyin ishdir. HA har xil kelib chiqishi anemiyalar guruhi ekanligini hisobga olsak, ularning differensial diagnostikasi faqat Hb yoki yog' kislotalari darajasiga asoslanishi mumkin emas (7-jadval).

7-Jadval

Har xil turdagi HAda ba'zi laboratoriya ko'rsatkichlarining zardobdagi darajasi

Ko'rsatkichlar	SKA	TTA	SKA+TTA
Gemoglobin	↓	↓	↓
Zardobdagi temir	↓	↓	↓
Plazmaning temirni bog'lash xususiyati	↓ yoki N	↑	↓
Plazmaning temirga to'yinganlik darajasi	N	↓	↓
Zardobdagi ferritin	N yoki ↑	↓	N yoki ↑
transferrin	N	↑	↑
TR log ZF	↓ (< 1,8)	↑ (1,8)	↑ (1,8)
Gepsidin	↑	↓	↑

Plazmaning temirga to'yinganlik darajasini hisoblash bilan biokimyoviy testlar to'plamini aniqlash eng mos keladi. TTTK darajasi <16% EPO <20 mkg/l homilador ayollarda kamqonlikning temir tanqisligi xarakterini tasdiqlaydi. Homilador ayollarda anemiya va temir darajasining normal yoki ortishi bilan temir darajasining pasayishi anemiyaning aralash tabiatini (TTA + SKA) yoki funksional temir tanqisligini ko'rsatishi mumkin, masalan, rEPO terapiyasini olgan homilador ayollarda. Biroq, bu test o'zining kamchiliklaridan xoli emas. Homiladorlik davrida transferrin kontsentratsiyasi oshadi va transferrinning to'yinganligi pasayadi. Buni hisobga olsak, TTTKni hisoblashning o'zi TT ni aniqlash uchun ishonchli marker emas [136].

Yuqorida aytib o'tilganidek, ZF identifikatorning ideal belgisidir. EPO kontsentratsiyasi <20 mkg homilador ayolda mutlaq temir tanqisligi (TTA) uchun ishonchli mezondir. Biroq, namoyon bo'lgan ZF xossalari oqsil o'tkir faza, tufayli

yallig'lanish reaksiyasi boshlanganidan keyin bir necha soat ichida kontsentratsiyasi sezilarli darajada oshadi, TTA bilan homilador ayollarda TTni maskalashi mumkin [57]. Homiladorlikning tizimli yallig'lanish reaksiyasi bo'lgan holat ekanligini hisobga olsak, ZF testining diagnostik qiymati kamayadi. Biroq, bu marker homilador ayollarda TTA diagnostikasi uchun zarur bo'lgan laboratoriya tekshiruvlari ro'yxatiga kiritilgan [16].

TR kontsentratsiyasini aniqlash turli kasalliklarda, shu jumladan yallig'lanish kasalliklarida TT diagnostikasi uchun juda o'ziga xos va sezgir test sifatida taklif etiladi [65, 132]. Biroq, homilador ayollarda TT diagnostikasi uchun sTGF testidan foydalanish bo'yicha ma'lumotlar bir-biriga ziddir [31,102, 130]. V.G. Demixov (2003) homiladorlikning ikkinchi yarmidagi ayollarda TT diagnostikasi uchun TR testining diagnostik ahamiyati minimal ekanligini ko'rsatdi [6].

Mutlaq temir tanqisligi va SKA da temirning cho'kishi yoki aralash kelib chiqadigan anemiya kabi temir tanqisligi sindromlarini aniq farqlash imkonini beradigan muhim belgi gepsidindir. Yallig'lanish sharoitida gepsidinning kontsentratsiyasi oshadi, shuning uchun TTA da SKA va aralash kelib chiqadigan anemiyaga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'ladi. Biroq, ushbu ko'rsatkich uchun test chegaralari va mos yozuvlar oraliqlari hali o'rnatilmagan. Yaqinda chop etilgan tadqiqotda gepsidin kontsentratsiyasi 116 nafar homilador ayolda aniqlangan [109]. Ko'rsatkich qiymatlari 0 - 58,6 ng / ml oralig'ida va o'rtacha 10,7 ng / ml ni tashkil etdi. Afsuski, mualliflar ushbu marker uchun kesish nuqtasini aniqlashga urinmadilar. Gepsidinning HA dagi roli yetarlicha o'rganilmagan. Homiladorlik davrida gepsidin kontsentratsiyasining pasayishi va gepsidin va ferritin o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikni ko'rsatadigan juda ziddiyatli adabiyot ma'lumotlari mavjud [75,135]. Bir qator mualliflar gepsidin va yallig'lanish belgilari, xususan, IL-6 va C-reaktiv oqsil o'rtasidagi bog'liqlikka ishora qiladilar [109, 128]. Gepsidinning funksiyalaridan biri kamaytirish ekanligini hisobga olsak, ichakdagi temirning so'rilishi, bu ko'rsatkich og'iz orqali ferroterapiya samaradorligini bashorat qiluvchi omillardan biri bo'lishi mumkin. Bregman D.B. va boshqalar. (2013) shuni ko'rsatdiki, 80% ehtimollik bilan gepsidin darajasi 20 mkg/L dan yuqori bo'lgan TTA bo'lgan bemorlarda og'iz orqali ferroterapiya muvaffaqiyatsizligini taxmin qilish mumkin [77]. Biroq, shunga o'xshash tadqiqotlar HA da o'tkazilmagan.

Zardobdagi EPO kontsentratsiyasini aniqlash HA tashxisi uchun majburiy laboratoriya tekshiruvi emas. EPO kontsentratsiyasi rEPO terapiyasi samaradorligining foydali belgisi bo'lishi mumkin. Klimovskaya E.V tomonidan olib borilgan tadqiqotda. (2011) terapiyani boshlashdan oldin endogen EPO darajasi 35 IU / ml dan kam bo'lishi rEPO terapiyasiga maksimal javob bilan bog'liqligini ko'rsatdi [11].

Shunday qilib, HAning differensial diagnostikasi juda qiyin, kompleks yondashuvni talab qiladi va eng samarali davolash taktikasini aniqlash uchun ma'lum bir temir tanqisligi sindromini aniqlashga qaratilgan bo'lishi kerak.

1.5 Homilador ayollarda kamqonlikni davolashning zamonaviy usullari, diagnostikasi va davolash taktikasi.

HAni davolashning asosiy usullari quyidagilardir: ferroterapiya (og'iz orqali va tomir ichiga), eritropoezni stimulyatsiya qiluvchi dorilar (ESD) ferroterapiya va qon quyish bilan birgalikda. Shuni ta'kidlash kerakki, hozirgi vaqtda HA diagnostikasi, davolash va oldini olish usullari bo'yicha xalqaro konsensus mavjud emas. Turli mamlakatlarda o'z tavsiyalari bor, shuning uchun ma'lum bir terapevtik variantdan foydalanish juda katta farq qiladi. Yevropada akusher-ginekologlarning ko'pchiligi temir preparatlarini og'iz orqali qabul qilishni afzal ko'rishadi - 90% (68-98%) [112]. Shvetsiyada homilador ayollarning 50 foizi tomir ichiga temir qo'shimchalarini oladi, boshqa Yevropa mamlakatlarida o'rtacha 13% anemiya bilan og'rikan homilador ayollarning o'rtacha 2% (0-6%) ferroterapiya bilan birgalikda ESD oladi va 3% (0-12%) qon quyadi.

Og'iz orqali temir qo'shish uchun ideal rejim ma'lum emas. Bugungi kunga qadar preparatni kunlik, haftalik yoki intervalgacha (haftada 2-3 marta) dozlashning foydalari haqida ishonchli ma'lumotlar yo'q. Odatda, kattalardagi TTAni davolash uchun tavsiya etilgan sutkalik doza elementar temirning kuniga 120-200 mg ni tashkil qiladi. Temirning yuqori dozalarini qo'llash nojo'ya ta'sirlar va ferroterapiyaning mumkin bo'lgan asoratlari xavfi ortishi sababli asossizdir. Mutlaq TTda minimal miqdordagi nojo'ya ta'sirlar bilan bog'liq bo'lgan elementar temirning past dozalari TTAni tuzatish uchun samarali bo'lishi mumkin [37, 68]. Ch. Breymann (2012) homilador ayollarda

TTAni davolash uchun kuniga 80-160 mg elementar temir dozasi Hb ning kuniga 1,4 - 1,9 g / l ga ko'payishini ta'minlash uchun yetarlidir [47]. Og'iz orqali temir tuzlari bilan davolashning asosiy kamchiligi nojo'ya ta'sirlarning nisbatan yuqori bo'lishidir, bu YGA bo'yicha 20% va boshqa manbalarga ko'ra 35-59% ga yetadi [48,49]. Eng ko'p uchraydigan alomatlar ko'ngil aynishi, qusish, diareya, ich qotishi va qorin og'rig'i. Aynan shuning uchun temir tuzlari bilan davolash terapiyaga eng kam rioya qiladi. Og'iz orqali ferroterapiya buyurilgan homilador ayollarning atigi 36 foizi temir preparatlarini muntazam ravishda qabul qilgan. Tanzaniya va Indoneziyada o'tkazilgan tadqiqotlar shunga o'xshash natijalarni ko'rsatdi - 36-42%. Bu haqiqat rivojlanayotgan mamlakatlarda og'iz orqali temir qo'shimchalaridan foydalangan holda TTA tarqalishini kamaytirish bo'yicha JSST dasturining samarasizligini tushuntirishi mumkin [47].

Og'iz orqali temir qo'shimchalarini qo'llashning yana bir jiddiy kamchiligi HA ning multifaktorial patogenezi bilan bog'liq bo'lgan terapiyaga qarshilikdir. Agar 4 haftalik og'iz orqali ferroterapiyadan so'ng (yoki vena ichiga ferroterapiyadan 2 hafta keyin <10 g/l) keyin Hb 10 g/l dan kam ohsa, yoki retikulotsitar kriz yo'qligi (asl nusxaga nisbatan retikulotsitlar sonining 2 barobar ortishi). Og'iz orqali ferroterapiyaga qarshilikning eng keng tarqalgan sabablari :

- TTA ning noto'g'ri tashxisi
- Yallig'lanish va boshqa oshqozon-ichak kasalliklari (H. pylori infektsiyasi, Kron kasalligi, yarali kolit kasalligi va boshqalar) tufayli temirning so'rilishining buzilishi.
- Gepsidin ishlab chiqarishning ko'payishi va shu bilan birga oshqozon-ichak traktida temirning so'rilishini pasayishi tufayli tizimli yallig'lanish reaksiyasi fonida rivojlanadigan boshqa temir tanqisligi sindromlari (temir cho'kishi)
- Temir preparatlarini qabul qilishni to'xtatish
- Preparatning yetarli dozasi yoki temir o'z ichiga olgan mahsulotlarni boshqa dorilar va oshqozon-ichak traktida temirning so'rilishini sezilarli darajada kamaytiradigan ovqatlar bilan qabul qilish (antasidlar, xinolonlar, choy, qahva, soya mahsulotlari, Zn va Mg tuzlari)
- Nazaratsiz qon ketish

- Irsiy temir tanqisligi sindromlari (IRTТА va boshqalar)

- Anemiyaning EPO zo'ravonlik darajasining etarli darajada pastligi.

Ko'p hollarda og'iz orqali ferroterapiyaning muvaffaqiyatsizligi davolanishga past bardoshlik yoki oshqozon-ichak traktida temir (II) tuzlarining so'rilishining buzilishi bilan bog'liqligini hisobga olsak, tomir ichiga ferroterapiya og'iz orqali yuboriladigan temir preparatlariga xavfsiz va samarali alternativ hisoblanadi.

Yevropa gematologiya assotsiatsiyasi (YGA, 2009) bo'yicha vena ichiga ferroterapiya uchun ko'rsatmalar [48]:

Orttirilgan yoki irsiy (**IRIDA**) temirning ichakda so'rilishini pasayishi yoki makrofaglardan temir ajralishining buzilishi, gepsidinning yuqori darajasi bilan bog'liq boshqa holatlar, ularning eng keng tarqalgani har qanday turdagi yallig'lanishdir. Ushbu guruhga temirning ichak orqali so'rilishi mumkin bo'lmagan holatlar ham kiradi, masalan, gastrektomiyadan keyin yoki H. pylori infeksiyasi bo'lgan bemorlarda.

- Uzoq muddatli og'ir qon ketishi yoki temirga bo'lgan ehtiyojning ortishi (homiladorlik) yoki ikkalasi (tug'ruqdan keyingi anemiya) tufayli haqiqiy og'ir TT.

- Funktsional temir tanqisligi, ayniqsa buyrak kasalligi va saraton kasalligi bilan og'rigan bemorlarda anemiyani tuzatish uchun eritropoezni ogohlantiruvchi vositalar qo'llanilganda.

- Ferroterapiyaga yomon bardoshlik yoki qarshilik.

Homiladorlik bilan bog'liq holda, TTning tomir ichiga ferroterapiyasi uchun ko'rsatmalar va zarur shartlar [10, qo'shimchalar bilan]:

- Yomon bardoshlik yoki qarshilik og'iz orqali terapiya (2 hafta ichida)

- Hb < 90-100 g/l

Tasdiqlangan temir tanqisligi (ZF < 20 μ g/L (ko'tarilgan CRP bilan < 50 μ g/L), IF < 16%)

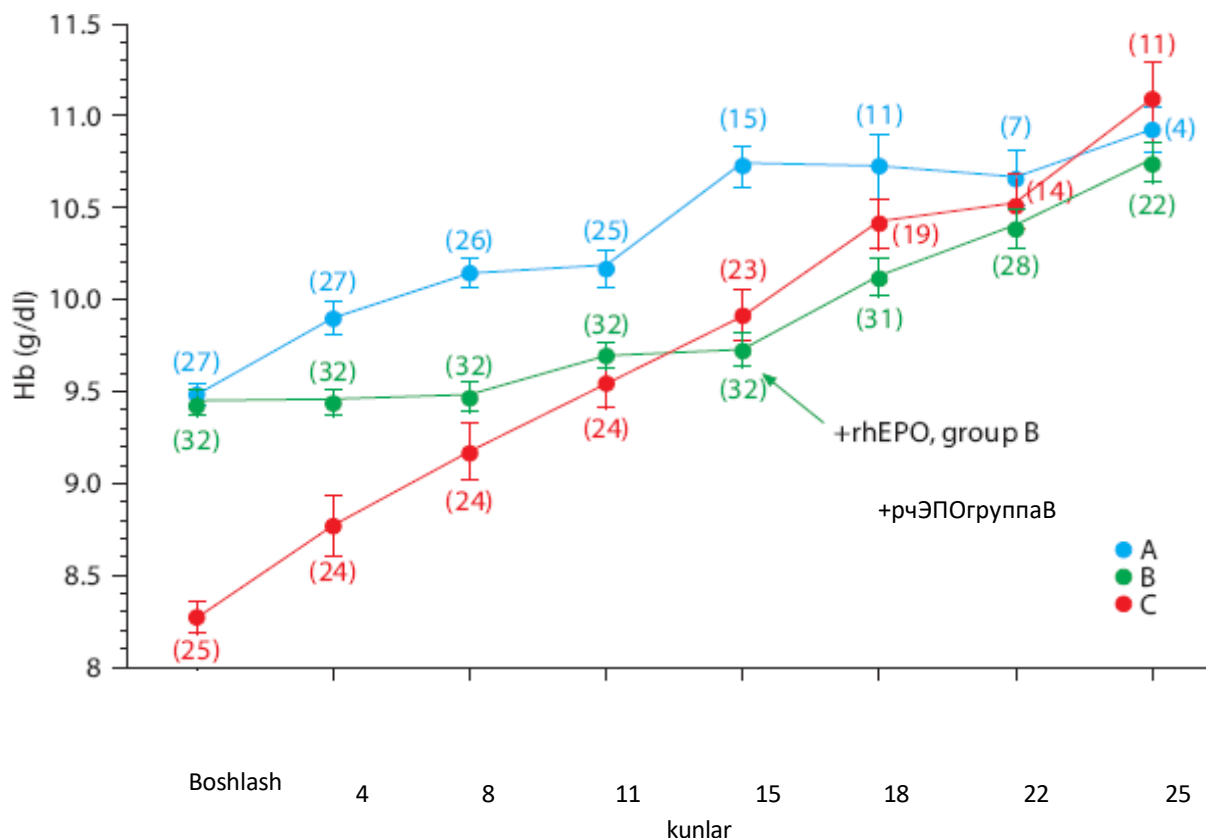
- II yoki III homiladorlikning trimestrlari (birinchi trimestrda tomir ichiga ferroterapiyani qo'llash bo'yicha ma'lumotlar yetarli emas)

- funktsional identifikatorining oldini olish uchun dan rhEPO bilan birgalikda foydalaning.

Gemoglobinopatiya va temirning ortiqcha yuklanishini istisno qilish
(gemokromatoz) O'tkir bakterial infeksiyani istisno qilish.

Oddiy temir almashinuvi bo'lgan homilador ayollarga tomir ichiga temir preparatlarini yuborish kontrendikedir. Qonda erkin temirning ortiqcha konsentratsiyasi potentsial toksinlar va kanserogenlar bo'lgan gidroksidi radikallarning shakllanishini rag'batlantiradi, tananing immunitet himoyasini bostiradi va infeksiyaga moyilligini oshiradi.

HA uchun intravenoz temir terapiyasiga qarshilik og'iz orqali temir qo'shimchalarini qo'llashdagi kabi yuqori bo'lishi mumkin. A. Krafft va boshqalar. (2009) o'rtacha TTA bo'lgan 59 nafar homilador ayolning atigi 27 nafari (45,8%) temir sukroz bilan tomir ichiga ferroterapiyaga javob berdi [99]. Qolgan 32 nafar homilador ayol davolashga javob berdi faqat rhEPO ferroterapiyasiga qo'shilganidan keyin olishga muvaffaq bo'ldi va boshidanoq rhEPO va temir saxaroza bilan kombinatsiyalangan terapiya buyurilgan bemorlar guruhida Hb konsentratsiyasining aniq ijobiy dinamikasi qayd etildi (8-rasm).



Eslatma:

A - 27 nafar ayollarda Venofer vena ichiga 2 marta haftasiga ;
 B - haftasiga 2 marta 2 hafta davomida Venofer bilan monoterapiyaga javob bermagan 32 nafar ayolda (davolanishga javob vena ichiga rhEPO bilan tomir ichiga ferroterapiya qo'shilgandan keyin olingan);
 C – Venofer tomir ichiga 2 marta kombinatsiyasida rhEPO tomir ichiga

8-rasm. Homilador ayollarning davolash fonida hemoglobin darajasi dinamikasi.

HA ni davolash uchun rhEPO dan foydalanishni ikkita fakt asoslaydi:

1) aniqlangan fakt yetarli emas past ishlab chiqarish EPO darajasi og'irlik anemiya [6] va 2) EPO (endogen yoki ekzogen) deyarli yo'ldosh orqali onadan homilaga o'tmaydi [62,66,121,142].

C. Breymann va boshqalar buyrak funksiyasi normal bo'lgan ayollarda homiladorlik anemiyasini davolash uchun birinchi bo'lib rhEPO dan foydalanganlar. [118]. 11 nafar ayoldan 8 tasida preparatni qo'llashdan retikulotsitlar sonining ko'payishi va Hb darajasining oshishi bilan ifodalangan tez ta'sir ko'rsatildi. Keyingi yillarda, chet elda va Rossiyada o'tkazilgan bir qator tadqiqotlar natijasida, rhEPO ni temir preparatlari bilan birgalikda qo'llash Hb tarkibining sezilarli darajada oshishiga, qizil qon tanachalari sonining va qon hujayralarining yaxshilanishiga olib kelishi ko'rsatildi. qonning kislorod tashish funksiyasi va homilador va tug'ruqdan keyingi ayollarda kamqonlikni davolashning samarali usuli hisoblanadi [1, 13, 17, 20, 61, 63, 73, 99]. E.V. Klimovskoy va boshqalar HA ni davolash uchun rhEPO dan foydalanishning turli rejimlarining qiyosiy tavsifi o'tkazildi [28]. Teri ostiga haftasiga uch marta 100 IU/kg bir dozada temir preparatlari bilan birgalikda rhEPO olgan homilador ayollarda davolashning samaradorligi maksimal bo'lgan.

HA uchun rhEPO terapiyasining samaradorligi temir preparatlarini qabul qilish yo'lga bog'liq emas. Shunday qilib, rhEPO ning og'iz orqali yuboriladigan temir preparatlari bilan birgalikda samaradorligi va tomir ichiga temir preparatlari qo'llanilgan Syurix Universitet kasalxonasida HA ni davolash samaradorligi deyarli bir xil bo'lib chiqdi (76,5-85,7% va 72,7-80%), mos ravishda) [6, 28, 99, 118]. Biz buning tushuntirishini EPO ning gepsidin ishlab chiqarishga yaqinda kashf etilgan ta'sirida ko'ramiz. Hatto bitta rhEPO in'eksiyasi ham 24 soat davomida sarum gepsidin kontsentratsiyasini sezilarli darajada kamaytiradi [38, 134]. Bu ta'sir EPO ta'sirida uning ishlab chiqarilishini oshiradigan suyak iligi eritroblastlari tomonidan eritroferonning

shakllanishi bilan bog'liq. Gepatotsitlarga ta'sir qiluvchi eritroferron gepsidin ishlab chiqarishni kamaytiradi [85]. TTAda gepsidin kontsentratsiyasi past, shuning uchun temirning so'rilish darajasi yuqori. SKA ga o'xshash HALarda, gepsidinning o'ziga xos ortib borayotgan kontsentratsiyasi rhEPO ta'sirida sezilarli darajada kamayadi, bu og'iz orqali temir qo'shimchalarining yaxshi so'rilishini ta'minlaydi. Biroq, zamonaviy tibbiyotda tomir ichiga temir preparatlari yuqori xavfsizlik profiliga ega va og'iz orqali yuboriladigan temir preparatlariga nisbatan terapiyaga yuqori muvofiqlikni ta'minlaydi.

Xulosa.

Hozirgi vaqtda HA diagnostikasi va davolash bo'yicha xalqaro konsensus mavjud emas. Turli mamlakatlar homilador ayollarda anemiyani davolashning u yoki bu usuli uchun turli xil ko'rsatkichlardan foydalanadi, xususan, tomir ichiga temir preparatlari va rhEPO dan foydalanish. O'zbekiston eritropoezni rag'batlantiruvchi dorilar HAni davolash uchun tasdiqlangan kam sonli mamlakatlardan biridir. Homilador ayollarda temir tanqisligini davolash bo'yicha O'zbekiston klinik protokoli HA davolash uchun ishlatiladigan barcha ma'lum terapevtik variantlarni o'z ichiga oladi [8, 9]. Biroq, na biri, na boshqasi ma'lum bir klinik vaziyatda terapevtik variantni tanlashni aniqlaydigan aniq mezonlarni (bashoratchilarni) aniqlamaydi. Ko'pincha kamqonlik bilan og'rigan homilador ayolga tibbiy yordam ko'rsatish uchun zarur bo'lgan vaqt yetishmasligi sharoitida (homiladorlikning uchinchi trimestrida) tomir ichiga yoki rhEPO terapiyasi foydasiga asossiz tanlov, agar ular samarasiz bo'lsa, katta moliyaviy yo'qotishlar va jiddiy asoratlarni xavfi bilan tahdid qiladi. salbiy yon ta'siri. Terapiyaga samarali javobning bashorat qiluvchilarini topish HA uchun eng oqilona davolash va diagnostika taktikasini ta'minlashning muhim vazifasidir.

2-BOB. Homilador ayollarda anemiya hamda yondosh kasalliklari uchrash darajasini o`rganish

HA ning mos qiymatlarini aniqlash bo'yicha istiqbolli tadqiqot homiladorligi fiziologik kechayotgan 78 nafar homilador ayolni o'z ichiga oldi, 116 nafar homilador ayollarda HA bilan davolash samaradorligini bashorat qiluvchi sifatida zardobdagi gepsidin(HP) va EPO kontsentratsiyasini aniqlandi, ulardan 93 nafari ayollarda TTA va 23 nafar aralash kelib chiqishi anemiyasi bor edi. Vena ichiga yuborish va rhEPO bilan kombinatsiyalangan ferroterapiyaning qiyosiy samaradorligini o'rganish uchun har xil turdagi kamqonlik bilan og'rigan 116 nafar homilador ayollardan homiladorlikning ikkinchi yarmida ayollarning 2 guruhi, har birida 14 nafar homilador ayollar aniqlandi. 1-guruhda temir tanqisligi tasdiqlangan ayollar, 2-guruh - turli xil kelib chiqishi HA bo'lgan ayollar, tasodifiy tanlangan. Guruhlar yoshi, homiladorlik davri va boshlang'ich Hb kontsentratsiyasi bo'yicha tasniflangan. Tadqiqotga kiritilgan ayollarning yosh tarkibi 8-jadvalda keltirilgan.

8-Jadval

Tadqiqotga kiritilgan ayollarning yoshi tarkibi (yillarda)

Indeks	Homiladorligi fiziologik kechayotgan homilador ayollar guruhi=78	Anemiya bilan og'rigan homilador ayollar guruhlari		Nazorat guruhlari	
		TTA n=93	Aralash kelib chiqadigan anemiya n=23	TTA bilan homilador bo'lmagan ayollar n=27	Homilador bo'lmagan sog'lom ayollar n=10
O'rtacha qiymat (M±SD)	28,8±0,1	26,1±14,7	27,2±3,4	28,4±3,9	27,0±5,8
Min	16	18	19	16	19
Maks	45	40	41	37	35

Me	28	25,5	27	27,5	26,5
----	----	------	----	------	------

Tadqiqot guruhlaridagi ayollar o'rtasida yosh bo'yicha statistik jihatdan muhim farqlar yo'q ($p < 0,05$).

Homiladorlikning turli trimestrlarida ayollarning qon zardobida HP ning mos qiymatlarini aniqlash uchun homiladorlikning fiziologik kursi va normal Hb darajasi $118,3 \pm 7,22$ g/l, yoshi $28,8 \pm 0,1$ bo'lgan 78 nafar homilador ayolda o'tkazildi. (9-jadval).

9-Jadval

Tadqiqotga kiritilgan normal homilador bo'lgan 78 nafar ayolning asosiy xususiyatlari ($p < 0,05$)

Indeks	Hb, g/l			Yoshi, yillari		
	I trimestr, n = 9	II trimestr, n=25	III trimestr, n=44	I trimestr, n = 9	II trimestr, n=25	III trimestr, n=44
O'rtacha qiymat (M $\pm$ SD)	126,3 $\pm$ 3,96	115,3 $\pm$ 8,02	118,3 $\pm$ 4,96	25,3 $\pm$ 7,05	27,0 $\pm$ 7,33	29,1 $\pm$ 6,49
Min	112	105	111	16	17	17
Maks	139	131	131	35	45	44
Men	127	113	118,5	23	28	29

Ulardan 9 tasida (11,5%) homiladorlik davri homiladorlikning birinchi trimestriga, 25 tasida (32,1%) ikkinchi trimestrga va 44 tasida (56,4%) uchinchi trimestrga to'g'ri kelgan.

Akusherlik tarixi va oldingi homiladorlik natijalari 10, 11-jadvallarda keltirilgan.

10-jadval

O'quv guruhlaridagi ayollarning akusherlik tarixi

Akusherlik tarixi		Homiladorligi fiziologik kechayotgan homilador ayollar guruhi=78	Anemiya bilan og'rigan homilador ayollar guruhlari	
			TTA n=93	Aralash kelib chiqadigan anemiya n=23
	Birinchi homilador ayollar	34 (43,6%)	37 (39,8%)	10 (43,5%)
	Takroriy homiladorlik	24 (30,8%)	7 (7,5%)	6 (26,1%)
Ko'phomiladorlik		20 (25,6%)	49 (52,7%) *	7 (30,4%)

* - $p=0,0002$

O'rganilgan ayollar guruhlari akusherlik tarixi bo'yicha taqqoslangan, TTA bilan kasallangan homilador ayollar bundan mustasno, ular orasida multigravid ko'p tug'ilgan ayollar ustunlik qilgan ($p = 0,0002$).

Biz takroriy homilador ayollarda oldingi homiladorlik natijalarini tahlil qildik (ma'lumotlar 11-jadvalda ko'rsatilgan).

**Tadqiqotga qo'shilish vaqtida ko'p homilador ayollarda oldingi
homiladorlikning natijalari**

Homiladorlik natijalari	Homiladorligi fiziologik kechayotgan homilador ayollar guruhi n=44	Anemiya bilan og'rigan homilador ayollar guruhlari	
		TTA n=56	Aralash kelib chiqqan anemiya n= 13
O'z vaqtida tug`ruq	27 (61,4%)	45 (80,4%)*	9 (69,2%)
Erta tug'ish	3 (6,8%)	12 (21,4%)*	1 (7,7%)
Tibbiy abort	13 (29,5%)	17 (30,4%)	3 (23,1%)
O'z-o'zidan abort	5 (11,4%)	7 (12,5%)	1 (7,7%)
Rivojlanmagan homiladorlik	14 (31,8%)	20 (35,7%)	3 (23,1%)
Ektopik homiladorlik	2 (4,5%)	3 (5,4%)	0

*- $p < 0,05$

TTA bilan kasallangan homilador ayollar, fiziologik homiladorlik guruhi bilan solishtirganda, erta tug'ilishni boshdan kechirish ehtimoli statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'lgan, bu homilador ayollarda temir tanqisligi erta tug'ilish uchun xavf omili ekanligi haqidagi adabiyot ma'lumotlariga mos keladi [35].

Tekshirilayotgan ayollar tarixida aniqlangan ginekologik kasalliklari va jarrohlik aralashuvlar tuzilishi 12-jadvalda keltirilgan.

Tadqiqotdagi ayollarda homiladorlikdan oldingi ginekologik kasalliklari uchrash darajasi

Ginekologik kasalliklar	Homiladorligi fiziologik kechayotgan homilador ayollar guruhin=78	Anemiya bilan og'rigan homilador ayollar guruhlari		Nazorat guruhlari	
		TTA n=93	Aralash kelib chiqishi anemiyasi n=23	TTA n=27 bo'lgan homilador bo'lmagan ayollar	Homilador bo'lmagan sog'lom ayollar = 10
Bachadon miomasi kichik o'lchamlar	11 (14,1%)	13 (13,9%)	3 (13%)	3 (11,1%)	1 (10%)
Hayz buzilishi	7 (8,9%)	9 (9,7%)	2 (8,7%)	2 (7,4%)	0
Birlamchi bepustlik	6 (7,7%)	7 (7,5%)	1 (4,3%)	2 (7,4%)	1 (10%)
Tuxumdon kistalari	4 (5,1%)	4 (4,3%)	1 (4,3%)	1 (3,7%)	0
Bachadon bo'yni kasalliklari	18 (23%)	16 (17,2%)	4 (17,4%)	4 (14,8%)	2 (20%)
Tuxumdon polikistozi	11 (14,1%)	15 (16,1%)	4(17,4%)	4(14,8%)	1(10%)
Opportunistik vaginit (bakterial vaginoz, aerob vaginit, kandidal vaginit)	18(23%)	19 (20,4%)	5(21,7%)	5(18,5%)	2(20%)
Bachadon va ortiqlardagi oldingi operatsiyalar	7(8,9%)	11 (11,8%)	2(8,69%)	3(11,1%)	1(10%)

p<0,05

Tekshirilgan ayollar guruhlarida oldingi ginekologik kasalliklar va jarrohlik aralashuvlar bilan kasallanish darajasida statistik jihatdan sezilarli farqlar aniqlanmagan ($p<0,05$).

Ferritin va HP ning sarum konsentratsiyasi barcha ayollarda aniqlangan. Nazorat guruhi normal Hb darajasi $129,2\pm4,6$ (123-139) g/l bo'lgan $27,0\pm5,8$ (19-35) yoshdagi 10 nafar homilador bo'lmagan sog'lom ayollardan iborat edi. Nazorat guruhlarida oldingi homiladorlikning natijalari 13-jadvalda keltirilgan.

13-jadval

Nazorat guruhidagi ayollarda homiladorlik natijalari

Homiladorlik natijalari	Nazorat guruhlari	
	TTA n=22* bo'lgan homilador bo'lmagan ayollar	Homilador bo'lmagan sog'lom n=10
O'z vaqtida yetkazib berish	12(54,5%)**	9(90%)
Erta tug'ilish	4(18,2%)**	0
Tibbiy abort	9(40,9%)	3(30%)
Spontan abort	5(22,72%)	1(10%)
Rivojlanmaydigan homiladorlik	6(27,27%)	3(30%)
Ektopik homiladorlik	1(4,5%)	0

Eslatmalar: * - homilador bo'lmaganlar guruhida TTA bilan 5 (18,5%) ayollarda 27 homiladorlik tarixi bo'lmagan; ** - $p<0,05$

TTA bilan kasallangan homilador ayollarning nazorat guruhida erta tug'ilish ham statistik jihatdan sezilarli darajada tez-tez uchraydi, bu homilador ayollarda temir tanqisligi erta tug'ilish uchun xavf omili ekanligi haqidagi adabiyot ma'lumotlariga mos keladi [35].

Homilador ayollarning qon zardobidagi HP konsentratsiyasini baholash uchun turli HA ga ega bo'lgan 116 nafar ayol tekshirildi.

Homiladorlikning borishini tahlil qilish va tekshirish natijalariga ko'ra, kamqonlik bilan og'rigan homilador ayollarda turli kasalliklar aniqlandi (14-jadval). Ulardan eng ko'p qayd etilgan erta toksikoz (16,4%) va homiladorlik xavfi (27,6%). Yuqumli kasalliklar ko'proq homilador ayollarda aralash kelib chiqishi anemiyasi bilan

kuzatilgan, ammo statistik jihatdan muhim farqlar kuzatilgan faqat infeksiyalar uchun jinsiy yo'l bilan yuqadigan - 30,4 aralash kelib chiqishi va TTA anemiya guruhida % ga nisbatan 8,6%.

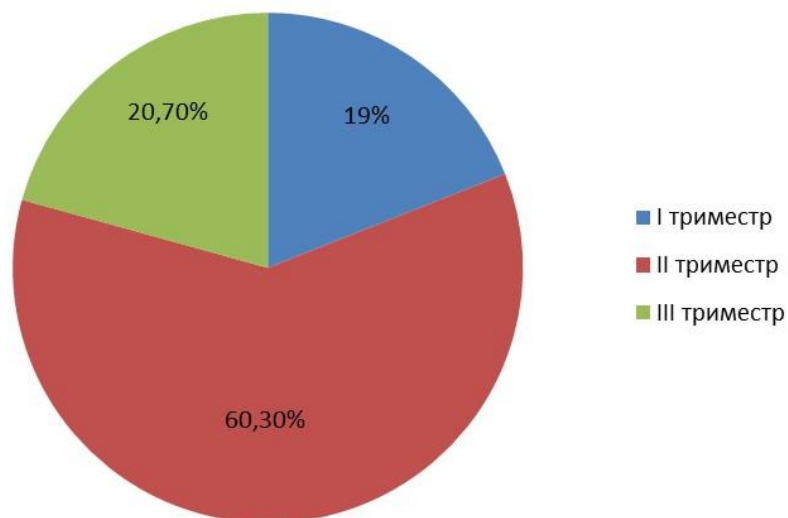
14-jadval

Tadqiqot guruhlarda anemiya bilan kasallangan homilador ayollarda aniqlangan asoratlarning tuzilishi

Kasallik	TTA, n=93	Aralash kelib chiqqan anemiya, n=23	Jami n=116
Homiladorlik toksikozi	15 (16,1%)	4 (17,4%)	19 (16,4%)
Abort qilish tahdidi	24 (25,8%)	8 (34,8%)	32 (27,6%)
Plasentar buzilishlar	7 (7,5%)	2 (8,7%)	9 (7,8%)
Jinsiy yo'l bilan yuqadigan infeksiyalar	8 (8,6%)	7 (30,4%)*	15 (12,9%)
Homiladorlik paytida buyrak infeksiyasi	4 (4,3%)	3 (13%)	7 (7,5%)
Surunkali tubulointerstitial nefrit	2 (2,2%)	1 (4,3%)	3 (2,6%)
Homiladorlik davrida shish, proteinuriya va gipertenziv kasalliklar	6 (6,5%)	3 (13%)	9 (7,8%)

* – $p < 0,05$

Anemiya birinchi trimestrda 116 nafar homilador ayolning 22 tasida (19%), ikkinchi trimestrda 70 (60,3%) va uchinchi trimestrda 24 (20,7%) homilador ayolda aniqlangan (9-rasm).).



9-Rasm. homiladorlikning turli bosqichlarida aniqlangan homiladorlik anemiyasi

Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda aniqlangan ekstragenital kasalliklar bo'yicha tahlilimiz 15-jadvalda keltirilgan.

15-jadval

Anemiyasi bo'lgan homilador ayollarning guruhlarida ekstragenital kasalliklar tuzilishi va uchrash darajasi.

Ekstragenital kasalliklar	Homilador ayollar guruhlari		Jami n=116
	TTA n=93	Aralash kelib chiqqan anemiya = 23	
Pastki ekstremitalarning varikoz tomirlari	15 (16,1%)	4 (17,4%)	19 (16,4%)
Ko'rish organlarining kasalliklari	35 (37,6%)	9 (39,1%)	44 (37,9%)
Ovqat hazm qilish kasalliklari	14 (15,1%)	4 (17,4%)	18 (15,5%)
Fibrokistik mastopatiya	5 (5,4%)	1 (4,3%)	6 (5,2%)
Siydik chiqarish yo'llarining patologiyasi	4 (4,3%)	4 (17,4%)	8 (6,9%)

$p < 0,05$

Shunday qilib, anemiya bilan kasallangan homilador ayollar guruhlarida ekstragenital kasalliklarning chastotasi bo'yicha taqqoslangan.

21-23 kunlik hayz davriga ega bo'lgan ayollarning ulushi TTA bilan kasallangan ayollar guruhida statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'ldi ($p=0,002$) (16-jadval).

16-jadval

Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda hayz davrining davomiyligi

Sikl davomiyligi	Homilador ayollar guruhlari		Jami n=116
	TTA n=93	Aralash kelib chiqadigan anemiya n=23	
21-23	31 (33,3%)	2 (8,7%)*	33 (28,4%)
24-26	28 (30,1%)	5 (21,7%)	33 (28,4%)
27-30	21 (22,6%)	12 (52,2%)	33 (28,4%)
31-35	13 (14,0%)	4 (17,4%)	17 (14,8%)

* - $p=0,002$

HA ning laboratoriya diagnostikasi mezonlari: 1 va 3 trimestrda Hb <110 g/l va 2 trimestrda Hb <105 g/l [55]. TTA diagnostikasi bir qator laboratoriya testlari natijalariga ko'ra tasdiqlandi, shu jumladan temir metabolizmi ko'rsatkichlarini aniqlash: qon zardobidagi temir (ZT), zardobning umumiy temirni bog'lash qobiliyati (UTBQ) va ZF. Homilador ayolda TTA uchun laboratoriya diagnostikasi mezonlari: EPO <20 mkg/l, TTTK <17%, UTBQ>65 mkmol/l [27,59]. Anemiya bilan kasallangan 116 nafar homilador ayolning 93 nafarida (80,2 foiz) TTA, 23 nafarida (19,2 foiz) aralash kelib chiqishi anemiyasi aniqlangan. Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarning qon zardobi qo'shimcha ravishda EPO va HP uchun tekshirildi.

Intravenoz va kombinatsiyalangan ferroterapiyaning rhEPO bilan qiyosiy samaradorligini o'rganish kamqonlik bilan kasallangan homilador ayollarning 2 guruhida o'tkazildi (17-jadval).

17-jadval

**Anemiyasi bo'lgan homilador ayollarning boshlang'ich xususiyatlari
tadqiqotiga kiritilgan.**

Guruh	Yoshi, yillari	Homiladorlik davri, haftalar	Hb,g/l	FS, mkg/l
1, n=14	p1-2 =0,26	p1-2 =0,06	p1-2 =0,70	p1-2=0,003
M±s	30,6±5,2	30,7±5,5	85,1±7,3	5,9±3,9
Min-Maks	(21–38)	(20–37)	(75–96)	(1,3–13,1)
Me	32	32,5	84	4,75
2, n=14				
M±s	26,9±5,9	34,1±3,2	83,9±9,4	28,9±26,9
Min-Maks	(18–34)	(27–38)	(61–94)	(3,0–80,0)
Me	29	35,5	87	14,5

1-guruhga o'rtacha homiladorlik muddati $30,7 \pm 5,5$ hafta, gemoglobin kontsentratsiyasi - $85,1 \pm 7,3$ g/l va tasdiqlangan mutloq temir tanqisligi (ZF - $5,9 \pm 3,9$ mkg/l) bo'lgan 14 nafar homilador ayolni o'z ichiga oldi, tomir ichiga temir preparatlarini terapevtik qo'llash. Ikkinchi guruhga tasodifiy tanlab olingan, o'rtacha homiladorlik yoshi $34,1 \pm 3,2$ hafta, gemoglobin konsentratsiyasi - $83,9 \pm 9,4$ g/l va ZF - $28,9 \pm 26,9$ mkg/l bo'lgan anemiya bilan kasallangan 14 nafar homilador ayollar kiritildi.

1 va 2-guruhlarda terapiya boshlanganda homilador ayollarning trimestr bo'yicha taqsimlanishi 18-jadvalda keltirilgan. Homilador ayollar orasida homiladorlikning uchinchi trimestridagi ayollar ustunlik qiladi.

18-jadval

Terapiyani boshlashdan oldin homilador ayollarning trimestr bo'yicha taqsimlanishi

Guruh	Trimestrlar	
	II	III
1 guruh n=14	5	9
2-guruh n=14	2	12
Jami	7	21

Shunday qilib, guruhlar yoshi, homiladorlik davri va Hb kontsentratsiyasining boshlang'ich darajasi bo'yicha tabaqalashtirilgan.

1-guruhdagi homilador ayollar anemiyani davolash uchun tomir ichiga temir preparatlarini qabul qilishdi. 1-guruhdagi 14 nafar bemordan 6 nafari temir karboksimaltoza (Ferinject®, Vifor(Shveytsariya)) va 8 nafari temir (III) gidroksid saxaroza kompleksini (Venofer, Vifor (Shveytsariya)) olgan. Qo'llashdan oldin umumiy kumulatif doz preparatni tibbiy qo'llash bo'yicha rasmiy ko'rsatmalarga muvofiq hisoblab chiqilgan [19,18]. O'rtacha umumiy to'plangan doz $1507,7 \pm 155,3$ (1300 - 1800) mg ni tashkil etdi. Ferinjekt 30-40 daqiqa davomida 0,9% natriy xlorid eritmasida tomir ichiga yuborilgan, preparatning hisoblangan dozasini kamida bir hafta yuborishlar orasidagi interval bilan ikkita tomir ichiga infuziyaga bo'lgan. Venofer haftasiga uch marta 200 mg 200 ml sho'r suvda tomir ichiga infuzion sifatida buyurilgan. 2-guruhdagi homilador ayollarga (n=14) rhEPO (Repo-Provera 2000ED Rossiya) tomir ichiga yuboriladigan temir preparatlaridan biri: temir (III) gidroksidi saxaroza kompleksi (Venofer, Vifor, Shveytsariya) yoki temir karboksimaltoza (Ferinject) bilan birgalikda buyurildi. ®, Vifor, Shveytsariya). RhEPO bir martalik dozada 100 IU / kg teri ostiga haftasiga uch marta, 6 ta in'ektsiya kursi uchun yuborilgan. Vena ichiga yuboriladigan dorilar

temir sxema bo'yicha ishlatilgan: 200 mg temir ichiga haftasiga 3 marta, rhEPO qabul qilish kunlarida, dori vositalarini tibbiy qo'llash bo'yicha rasmiy ko'rsatmalarga muvofiq. Ikkinchi guruhdagi 14 nafar homilador ayolning 11 nafari Venofer, 3 nafari esa Ferinject preparatini qabul qilgan. Terapiyani boshlashdan oldin va keyin hafta

da 3 hafta davomida gemogramma parametrlari, retikulotsitlar soni (Ret) va ZF kontsentratsiyasi aniqlandi. Maqsadli Hb darajasi 110 g/l sifatida o'rnatildi. Mumkin bo'lgan nojo'ya ta'sirlar davolash paytida baholandi.

3-B0B. FIZIOLOGIK HOMILADORLIKDA GEPSIDIN KECHISH HOLATI.

3.1 Fiziologik homiladorlikning turli davrlarida ayollarning qon zardobida gepsidinining konsentratsiyasi

Homilador ayollarning qon zardobidagi HP ning o'rtacha konsentratsiyasi homiladorlikning birinchi trimestrida $26,4 \pm 8,78$ mkg/l, ikkinchi trimestrda $15,19 \pm 4,04$ mkg/l va uchinchi trimestrda $2,27 \pm 0,47$ ni tashkil etdi (20-jadval).

20-jadval

Homilador va homilador bo'lmagan ayollarda gepsidin konsentratsiyasining o'rtacha qiymatlari

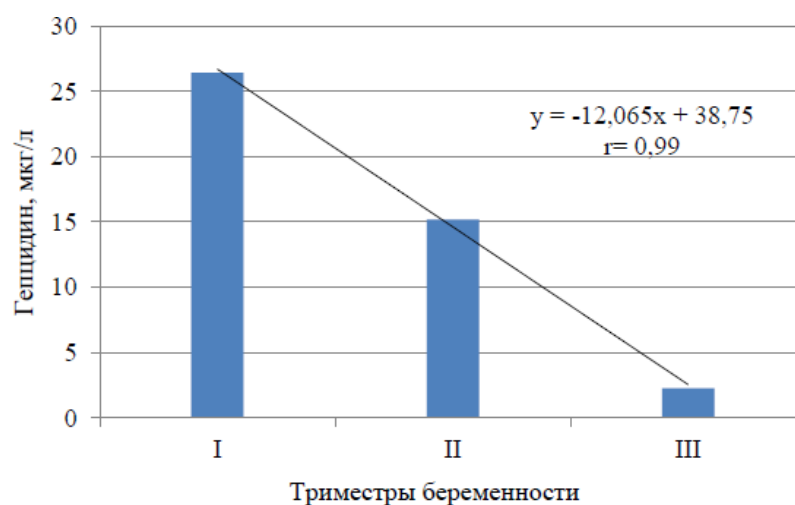
Indeks	Gepsidin, mkg/l				
	Homilador				Homilador bo'lmagan, n=10
	Barcha homilador ayollar, n=78	1 trimestr, n=9	2 trimestr, n=25	3-trimestr, n=44	
O'rtacha ma'nosi (M $\pm$ SD)	9,2 $\pm$ 1,89*	26,4 $\pm$ 8,78	15,19 $\pm$ 4,04	2,27 $\pm$ 0,47	27,4 $\pm$ 2,69
Min	0	1,4	0,4	0	18,5
Maks	65,8	62,5	65,8	17	43,5
Me	1,95	8,3	3,9	1,15	24,6

* - p = 0,0000 (homilador bo'lmagan ayollarga nisbatan)

78 nafar homilador ayollarning umumiy guruhida qon zardobidagi HP ning o'rtacha konsentratsiyasi $9,2 \pm 1,89$ mkg/l ni tashkil etdi va homilador bo'lmagan ayollarda qon zardobidagi o'rtacha HP darajasidan statistik jihatdan sezilarli darajada past – $27,4 \pm 2,69$ mkg/l. (p = 0,0000). da keyin bir xil vaqtda o'rtacha darajasi HP homilador ayollarda I trimestrda

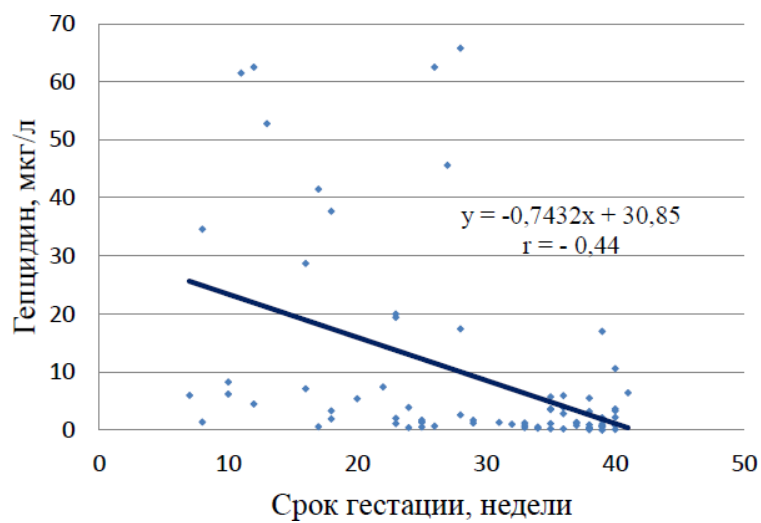
26,4±8,78 µg/l ni tashkil etdi va homilador bo'lmagan ayollardagi o'rtacha qon zardobidagi HP dan deyarli farq qilmadi 27,4±2,69 µg/l ($p = 0,59$).

Homiladorlikning 3-trimestridagi ayollarda o'rtacha HP kontsentratsiyasi 1-trimestrga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past edi: mos ravishda $2,27 \pm 0,47$ mkg / L ga nisbatan $26,4 \pm 8,78$ mkg / L ($p = 0,009$). Homiladorlik davrida HP kontsentratsiyasida sezilarli pasayish kuzatildi (10-rasm).



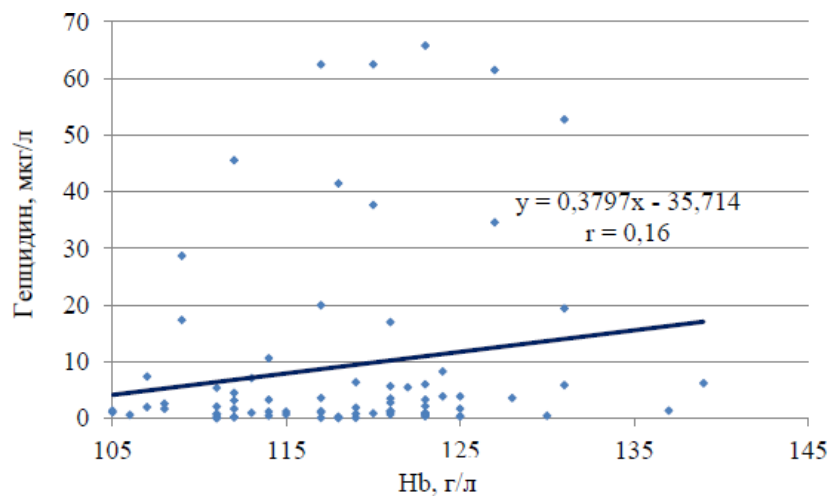
10-Rasm. Fiziologik homiladorlik davrida turli trimestrlarda gepsidin kontsentratsiyasining o'rtacha ko'rsatkichlari (trend chizig'i homiladorlik davrida gepsidin kontsentratsiyasining statistik jihatdan sezilarli pasayishini ko'rsatadi, $p = 0,000$)

Statistik tahlil homiladorlik davri va $r = -0,44$ bo'lgan homilador ayolning qon zardobidagi HP konsentratsiyasi o'rtasidagi teskari korrelyatsiyaning o'rtacha darajasini ko'rsatdi (11-rasm).



Rasm. 11. Fiziologik homiladorlik davrida qon zardobidagi gepsidin kontsentratsiyasi va homiladorlik davri o'rtasidagi bog'liqlik ($p = 0,0000$)

Homilador ayollarda HP va Hb ko'rsatkichlari o'rtasidagi bog'liqlik $r = 0,16$ bilan juda zaif bo'lib chiqdi (12-rasm).



12-Rasm. Fiziologik homiladorlik davrida HP va Hb kontsentratsiyasi o'rtasidagi bog'liqlik ($p = 0,16$)

Homilador ayollardagi o'rtacha EPO kontsentratsiyasi $30,1 \pm 22,54$ mkg/l ni tashkil etdi va homilador bo'lmagan ayollardagi o'rtacha EPO darajasidan statistik jihatdan sezilarli darajada past edi

ayollar - $41,8 \pm 11,43$ mkg/l, ($p=0,0097$) (21-jadval). Homiladorlikning 3-trimestridagi ayollarda EPO ning o'rtacha kontsentratsiyasi 1-trimestrdagiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past edi: mos ravishda $70,3 \pm 29,8$ mkg/l ga nisbatan $19,4 \pm 7,9$ $\mu\text{g/l}$ ($p=0,0000$).

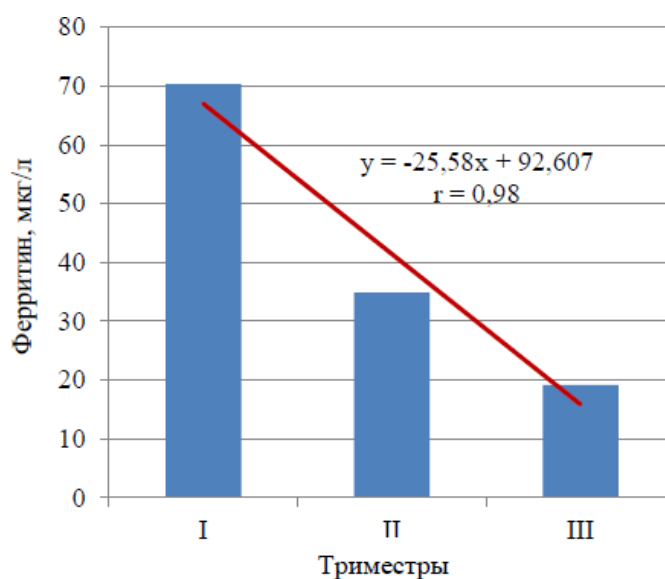
21-jadval

O'rtacha qiymatlari ferritin qon zardobida kontsentratsiyasi homilador va homilador bo'lmagan ayollarda

Indeks	Ferritin, mkg/l				
	Homilador				Homilador bo'lmagan, n=10
	Barcha homilador ayollar, n=78	1 trimestr, n=9	2 trimestr, n=25	3-trimestr, n=44	
O'rtacha qiymat (M $\pm$ SD)	30,1 $\pm$ 22,54*	70,3 $\pm$ 29,8	34,9 $\pm$ 19,3	19,4 $\pm$ 7,9	41,8 $\pm$ 11,43
Min	7,8	33,5	13,2	7,8	28
Maks	106,5	106,5	87,9	41	65
Me	22,4	64,4	32	16,9	40

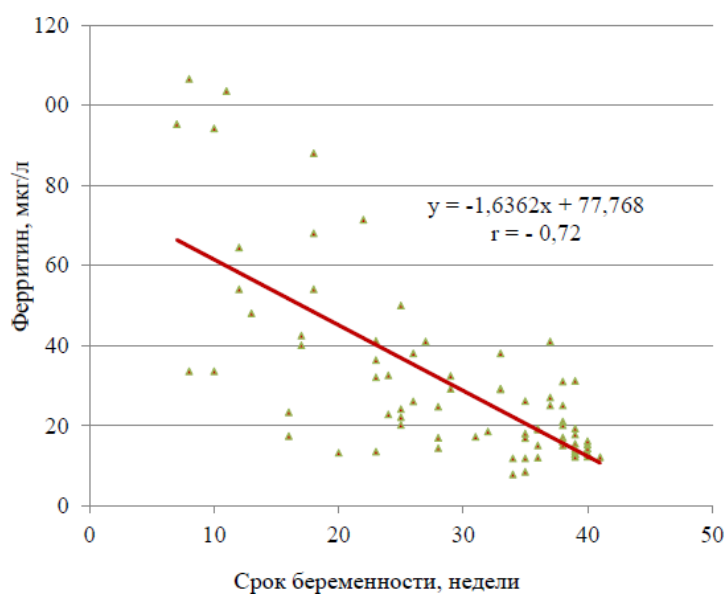
*- $p=0,0097$

Shunday qilib, homiladorlik davrida EPO kontsentratsiyasining sezilarli pasayishi qayd etilgan (13-rasm).



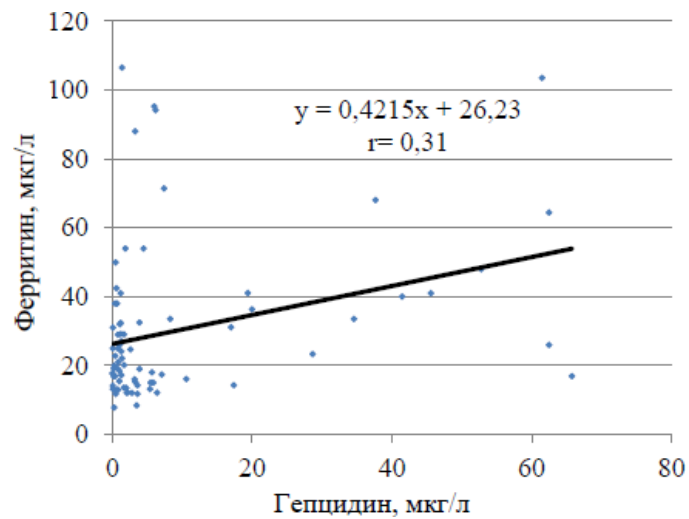
13-Rasm. Fiziologik homiladorlik davrida turli trimestrlarda EPO konsentratsiyasining o'rtacha qiymatlari (trend chizig'i homiladorlik davrida EPO konsentratsiyasining statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishini ko'rsatadi, $p=0,000$)

Statistik tahlil $r = -0,72$ bo'lgan homilador ayollarda homiladorlik davri va EPO konsentratsiyasi o'rtasida kuchli teskari korrelyatsiyani ko'rsatdi (14-rasm).



14-Rasm. Fiziologik homiladorlik davrida EPO konsentratsiyasi va homiladorlik davri o'rtasidagi bog'liqlik ($p = 0,0000$).

Homilador ayollarda ZF va HP ko'rsatkichlari o'rtasida $r = 0,31$ bilan zaif to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiya o'rnatildi (15-rasm).



15-Rasm. Fiziologik homiladorlik davrida kontsentratsiyasi ZF va HP o'rtasidagi bog'liqlik ($p = 0,006$).

4. KAMQON HOMILADOR AYOLLARDA GEPSIDIN VA ERITROPOETIN MIQDORI.

4.1 Animiya bilan og'rigan homilador ayollar qon zardobida ertropoetin va gepsidinning konsentratsiyasi.

Temir metabolizmi (ZT, UTBQ) va ZF ko'rsatkichlarini aniqlashni o'z ichiga olgan laboratoriya tekshiruvlari natijalariga ko'ra, anemiya bilan og'rigan 116 nafar homilador ayol ikki guruhga bo'lingan: TTA (n=93) va aralash kelib chiqadigan anemiya (n=23). Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarning qon zardobi qo'shimcha ravishda EPO va HP uchun tekshirildi. TTA va aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan homilador ayollarning qon zardobidagi HP va EPO ning o'rtacha qiymatlari 22-jadvalda keltirilgan.

22-jadval

IDA va aralash kelib chiqadigan anemiyasi (M±SD) bo'lgan homilador ayollarning qon zardobida gepsidin va eritropoetinning o'rtacha konsentratsiyasi.

Homiladorlik davrida anemiya turi	Hb, g/l	EPO, mkg/l	HP, mkg/l	EPO IU/l
TTA n=93	97,7±0,87	8,02±0,38 *	3,5±1,12**	53,8±3,98 ***
Aralash kelib chiqqan anemiya = 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

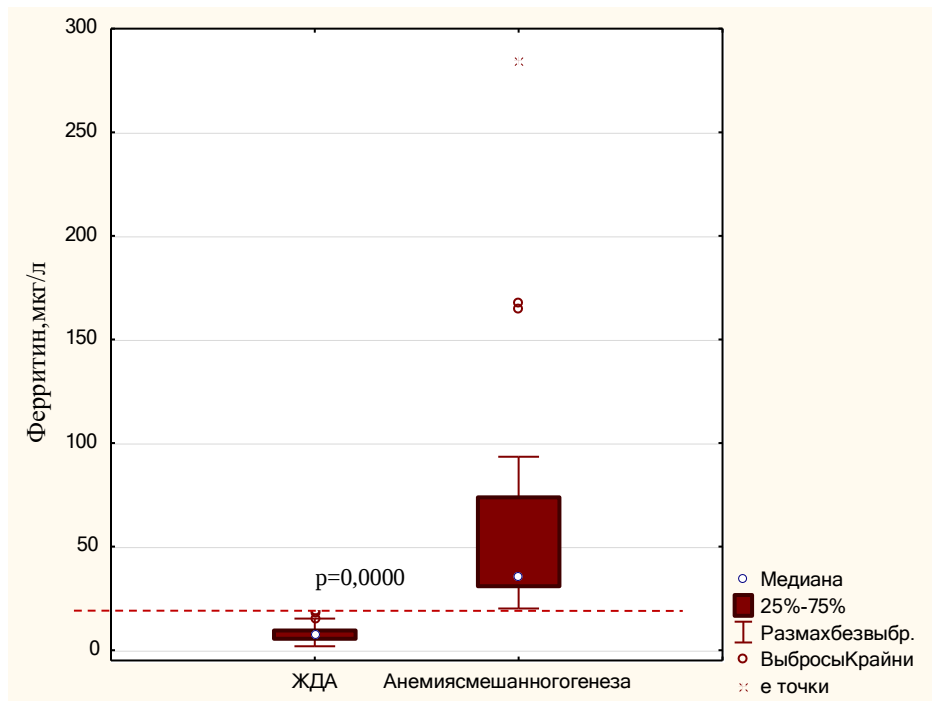
Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda Hb konsentratsiyasi TTA guruhida 97,7±0,87 g/l va aralash kelib chiqadigan anemiya guruhida 97,7±1,41 g/l (p=1,0) (16-rasm). Shunday qilib, guruhlar Hb darajasi bo'yicha tabaqalashtirildi, bu boshqa laboratoriya parametrlarining qiyosiy statistik tahlilini o'tkazish uchun zaruriy shartdir.

Hb, g/l

16-Rasm. Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda Hb konsentratsiyasi qiymatlari.

TTA va aralash kelib chiqadigan anemiyasi bo'lgan homilador ayollarda boshqa laboratoriya ko'rsatkichlarining (ZF, HP) qiymatlari 17 va 18-rasmlarda keltirilgan.

TTA bilan kasallangan homilador ayollarda EPO konsentratsiyasi aralash kelib chiqadigan anemiyasi bo'lgan homilador ayollarga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past edi - mos ravishda $76,7 \pm 18,88$ mkg/l ($p=0,0000$). Bu ko'rsatkich TTA bo'lgan homilador ayollarda mutloq temir tanqisligi mavjudligini ko'rsatdi (17-rasm). Aralash anemiyasi bo'lgan homilador ayollarda temir zahiralari normal edi, chunki EPO darajasi 20 mkg / l dan oshdi.



Eslatma: FS 20 mkg/l dan kam mutloq temir tanqisligini bildiradi.

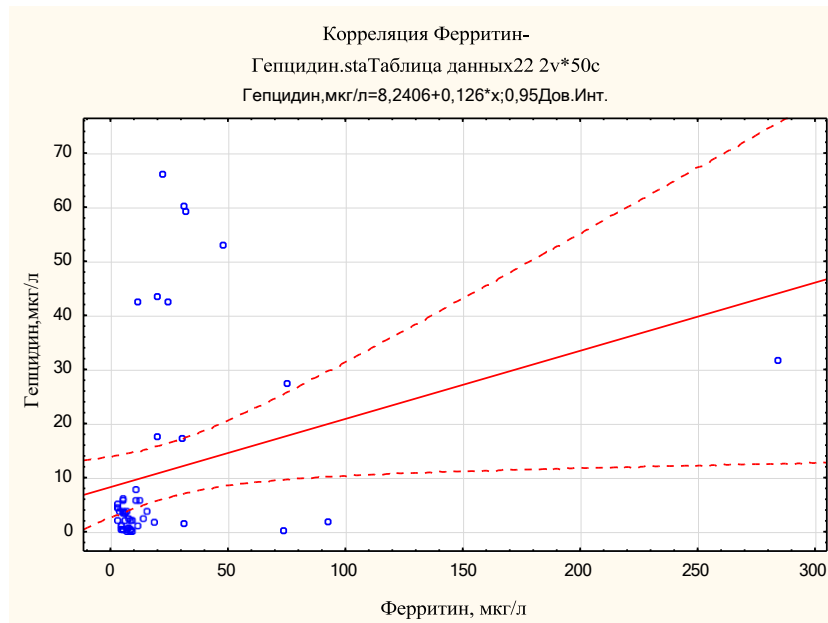
17-Rasm. Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda EPO konsentratsiyasining qiymatlari.

TTA bo'lgan homilador ayollarning qon zardobidagi HP ning o'rtacha konsentratsiyasi aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan homilador ayollarga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'ldi: mos ravishda $3,5 \pm 1,12$ mkg / l ga nisbatan $32,3 \pm 6,64$ mkg / l ($p = 0,0000$) (18-rasm).

Гепцидин, мкг/л

18-Rasm. Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda HP konsentratsiyasi qiymatlari

HP temir almashinuvining asosiy regulyatori ekanligini, shuningdek, homilador ayollarda kamqonlik paytida biz aniqlagan HP va EPOdagi bir tomonlama o'zgarishlarni hisobga olib, biz Spearman bo'yicha HP-EPO munosabatlarining korrelyatsion tahlilini o'tkazdik (19-rasm). Tahlil qilish uchun biz tadqiqotga kiritilgan anemiya bilan kasallangan 116 nafar homilador ayolning 50 tasini tekshirish natijasida olingan ma'lumotlardan foydalandik, ularning qon zardobida, shulardan EPO va HP aniqlandi. 50 nafar ayollardan 37 ta TTA va 13 tasi aralash kelib chiqadigan anemiya bilan kasallangan.



Rank korrelyatsiyalar Spearman (Korrelyatsiya Ferritin-Hepcidin.sta) Qayd etilgan korrelyatsiyalar $p < 0,05000$ darajasida muhim.

	Raqam - obs.	Spearman - R	t(N-2)	p darajalari
Ferritin va Gepsidin	50	0,364417	2,711185	0,009274

19-Rasm. Homilador ayollarda aralashgan anemiya guruhida ferritin va gepcidin o'rtasidagi bog'liqlik.

Anemiya bilan og'rikan homilador ayollarning qon zardobida ZF va HP konsentratsiyasi o'rtasida statistik jihatdan muhim to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi ($R = 0,36$; $p = 0,009$).

Gepsidin testining sezgirligi va o'ziga xosligini aniqlash uchun biz 60 nafar homilador ayoldan iborat guruhdan foydalandik. Ulardan 37 tasida TTA, 13 tasi aralash anemiya va 10 tasida Hb darajasi normal bo'lgan. Shunday qilib, homilador ayollar guruhi diagnostik testning samaradorligini baholash uchun tadqiqot guruhiga qo'yiladigan talablarga to'liq javob berdi (kasallik bilan kasallangan va bo'lmagan sub'ektlarning mavjudligi). TTA diagnostikasi uchun "oltin standart" sifatida EPO darajasini aniqlash uchun test ishlatilgan. Homilador ayollarda kamqonlikni tashxislash uchun gepcidin testining sezgirligi va o'ziga xosligi natijalari 23-jadvalda keltirilgan. o'ziga xoslikning eng yuqori ko'rsatkichlari (90,91% va

gepsidin testining sezuvchanligi (97,3%) 7,4 mkg/L chegara nuqtasida aniqlandi.

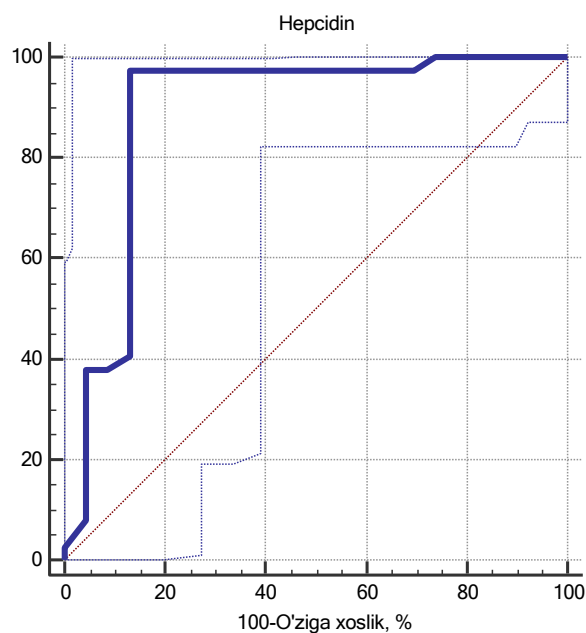
23-jadval

Homilador ayollarda TTA diagnostikasi uchun gepcidin testi uchun optimal chegara nuqtasi.

Hepcidinning chegara qiymatlari	Sezuvchanlik	95% CI	O'ziga xoslik	95% CI	+PV	-PV
≤5	83,78	68,0 - 93,8	90,91	75,7 - 98,1	91,2	83,3
≤5,5	91,89	78,1 - 98,3	90,91	75,7 - 98,1	91,9	90,9
≤5,9	94,59	81,8 - 99,3	90,91	75,7 - 98,1	92,1	93,7
≤7,4	97,30	85,8 - 99,9	90,91	75,7 - 98,1	92,3	96,8
≤17	97,30	85,8 - 99,9	87,88	71,8 - 96,6	90,0	96,7
≤17,4	97,30	85,8 - 99,9	84,85	68,1 - 94,9	87,8	96,6
≤18,5	97,30	85,8 - 99,9	78,79	61,1 - 91,0	83,7	96,3
≤21,5	97,30	85,8 - 99,9	66,67	48,2 - 82,0	76,6	95,7
≤22,5	97,30	85,8 - 99,9	60,61	42,1 - 77,1	73,5	95,2
≤23,2	97,30	85,8 - 99,9	54,55	36,4 - 71,9	70,6	94,7
≤26	97,30	85,8 - 99,9	42,42	25,5 - 60,8	65,5	93,3

Olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, agar gepcidin testi homilador ayollarda kamqonlikni tashxislash uchun qo'llanilsa, u holda HP qiymati 7,4 mkg/l dan kam bo'lsa, TTAning 90% holatlari aniqlanadi. HP kontsentratsiyasi 17,0 mkg/l dan ortiq bo'lsa, testning o'ziga xosligi pasayadi va 26 mkg/l da u 50% dan pastga tushadi, bu esa ushbu HP qiymatidagi testni tashxis qo'yish uchun yaroqsiz qiladi. Homilador ayollarning 96,8 foizida HP qiymati 7,4 mkg/l dan ortiq bo'lsa, TTAni chiqarib tashlash mumkin. Shuning uchun, HP kontsentratsiyasi 7,4 mkg / L dan yuqori bo'lgan anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda anemiya temir tanqisligi emasligi ehtimoli yuqori va og'iz orqali ferroterapiyaga qarshilik ko'rsatishni kutish kerak.

HP da rasmda xarakteristikasi egri chizig'i 20-rasmda ko'rsatilgan.

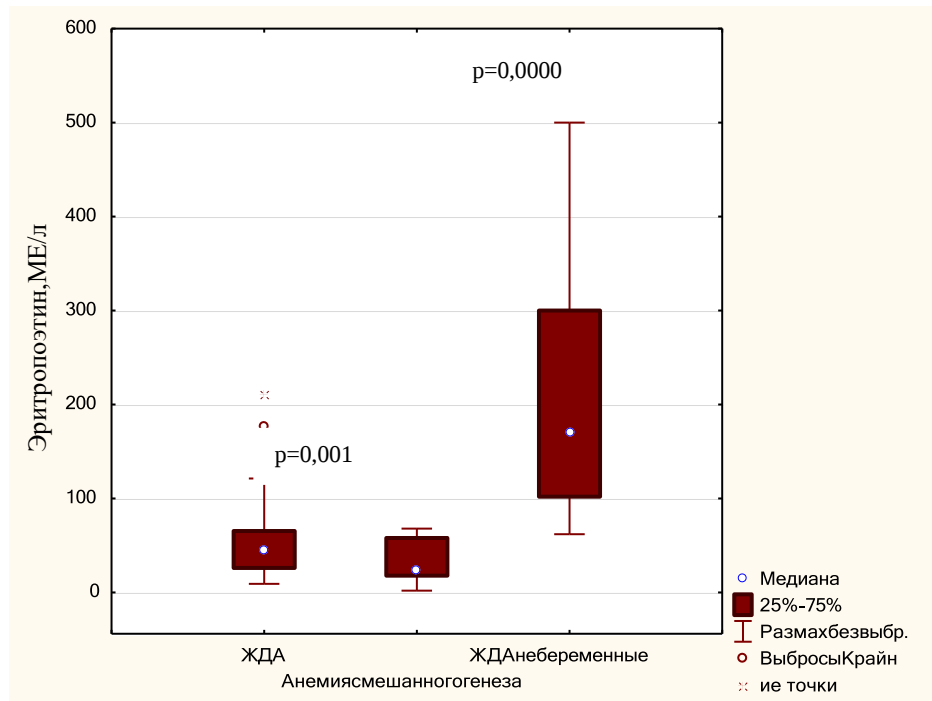


Youden indeksi J	0,8821
Bog'langan mezon	≤ 7.4
Sezuvchanlik	97,30
O'ziga xoslik	90,91
ROC egri chizig'i ostidagi maydon (AUC)	0,916
Standart xato a	0,0418
95% Ishonch oralig'i b	0,824 dan 0,969 gacha
Muhimlik darajasi P (maydon=0,5)	<0,0001

20-Rasm. Xarakteristik egri chiziq (*XECH*) homilador ayollarda anemiya tashxisi uchun gepsidin uchun test.

Diagrammaning yuqori chap burchagiga egri chiziqning qavariqligi va MECHO 0,9 homilador ayollarda kamqonlikni differensial diagnostika qilish uchun gepsidin testining yuqori diagnostik qiymatini ko'rsatadi.

Homilador ayollarda TTAda sarum EPO darajasi $53,8 \pm 38,1$ IU/l ni tashkil etdi va nazorat guruhidagi EPO qiymatidan statistik jihatdan sezilarli darajada past edi - $208 \pm 23,3$ IU/l ($p = 0,0000$) (21-rasm, 24-jadval).



21-Rasm. Anemiyasi bo'lgan homilador va homilador bo'lmagan ayollarda sarum EPO konsentratsiyasining qiymatlari.

Homilador ayollarda qon zardobidagi EPO konsentratsiyasi aralash kelib chiqadigan anemiya guruhida $32,9 \pm 21,4$ IU/l ni tashkil etdi va TTA homilador ayollar guruhiga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'ldi - $53,8 \pm 38,1$ IU/l ($p=0,001$), nazorat guruhida - $208 \pm 23,3$ IU/l ($p=0,0000$).

Spearman ko'ra, biz EPO-HP munosabatlarining korrelyatsiya tahlilini o'tkazdik. EPO va HP uchun parallel ravishda tekshirilgan 45 nafar homilador ayollar guruhida 32 nafar TTA va 13 nafar aralash kelib chiqqan anemiya bilan kasallangan (22-rasm).

Гепсидин, мкг/л

Spearmaning darajali korrelyatsiyasi (30-jadval ma'lumotlari) Qayd etilgan korrelyatsiyalar $p < 0.05000$ darajasida muhim.

	Raqam - obs.	Spearman - R	t(N-2)	p darajalari
Eritropoetin va gepsidin	45	-0,148270	-0,983141	0,331038

22-Rasm. Homilador ayollarda aralash anemiya guruhida eritropoetin va gepsidin o'rtasidagi bog'liqlik.

EPO va HP o'rtasida zaif statistik jihatdan ahamiyatsiz teskari korrelyatsiya o'rnatildi ($R = -0,15$; $p = 0,33$).

4.2 HOMILADOR AYOLLAR ANEMIYASIDA EPO ISHLAB CHIQRISHNI O'RGANISH NATIJALARI.

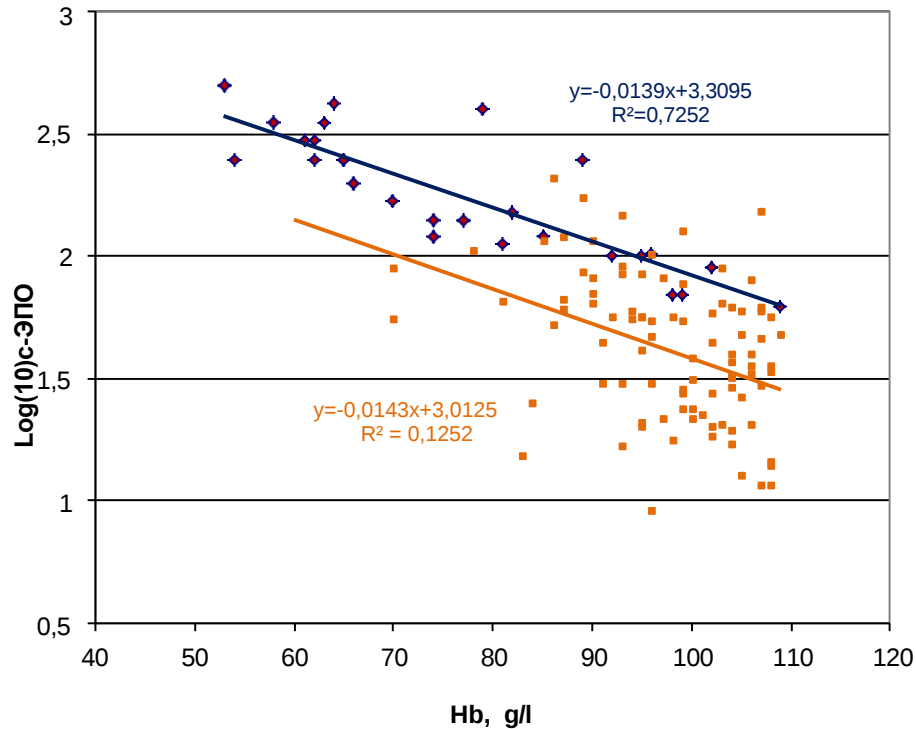
EPO mahsulotlarining kamqonlikning og'irligiga muvofiqligini tahlil qilish natijalari 24-jadvalda keltirilgan.

**Mahsulotlarining yetarliligi EPO darajasi og'irlik darajasi kamqon homilador
va homilador bo'lmagan ayollarda (M±SD)**

Anemiya turi	Hb, g/l	EPO, IU/l	Korrelyatsiya koeffitsienti, r	O/P jurnal (EPO)	p
TTA, n=93	97,7±8,4	53,8±38,1	-0,38	0,83±0,14	0,0002
Aralash kelib chiqqan anemiya, n=23	97,7±6,8	32,9±21,4	-0,05	0,71±0,19	0,82
Nazorat guruhi (TTA bo'lgan homilador bo'lmagan ayollar), n = 27	76,9±16,1	208±23,3	-0,85	1,0±0,06	0,0000

Homilador ayollarda Hb-EPO ning TTA ga bog'liqligi $R = -0,38$ da $p=0,0002$ va $O/P \log EPO = 0,83 \pm 0,14$ teskari korrelyatsiyani ko'rsatdi. Umumiy ko'rsatilgan haqida adekvat ishlab chiqarish EPO darajasi og'irlik kamqonlik (1-rasm).

23).

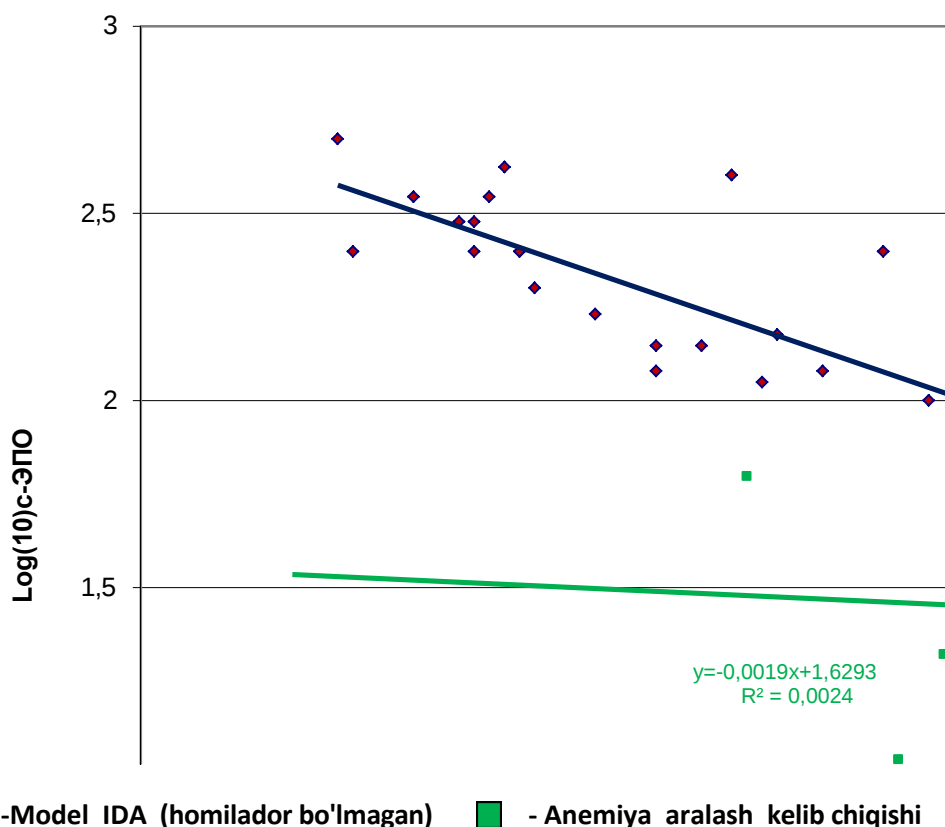


- IDA modeli (homilador bo'lmagan) - homilador ayollarda IDA

23-Rasm. Homilador ayollarda TTAda Hb-EPO ning korrelyatsion bog'liqligi

shu bilan birga, TTA li homilador ayollarda sarum EPO darajasi nazorat guruhidagi EPO qiymatidan statistik jihatdan sezilarli darajada past edi ($p=0,0000$) (21-rasm).

Aralash anemiyasi bo'lgan homilador ayollarda Hb va EPO o'rtasida statistik jihatdan ahamiyatli munosabat aniqlanmagan ($R = -0,05$ $p = 0,82$ va $O/P \log EPO = 0,71 \pm 0,19$) (24-rasm). .

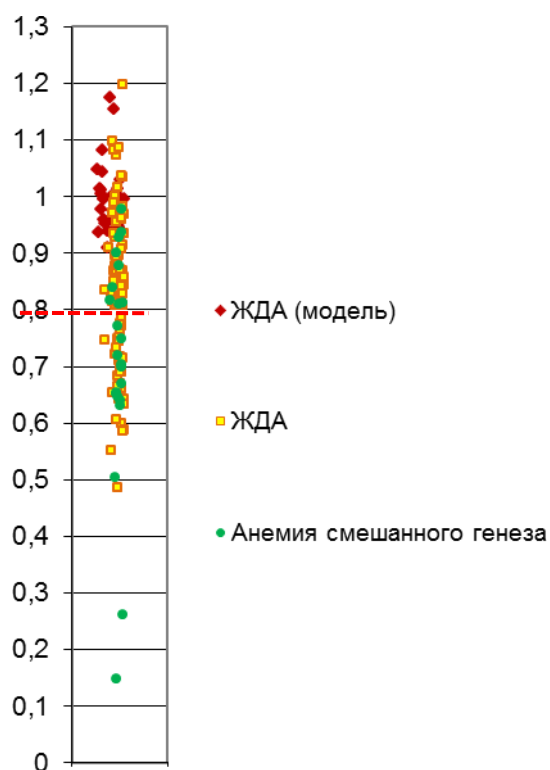


24-Rasm. homilador ayollarda aralash kelib chiqqan anemiyada Hb-EPO ning korrelyatsion bog'liqligi.

Aralash kelib chiqqan anemiya guruhidagi homilador ayollarda sarum EPO konsentratsiyasi homilador ayollarning TTA guruhiga ($p=0,001$) va nazorat guruhiga ($p=0,0000$) qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past edi. Natijada, umuman olganda, aralash kelib chiqadigan anemiya guruhida kamqonlikning og'irligi bo'yicha EPO ning noto'g'ri ishlab chiqarilishi kuzatildi.

Koeffitsienti $O/P \log EPO$ bo'yicha anemiyaning og'irligiga qarab EPO mahsulotlarining yetarliligini tanlab tahlil qilish ko'rsatdiki, holatlar anemiya bilan $O/P \log EPO < 0,8$

aralash kelib chiqadigan anemiya guruhida ham, homilador ayollarda TTA guruhida ham kuzatildi (25-rasm).

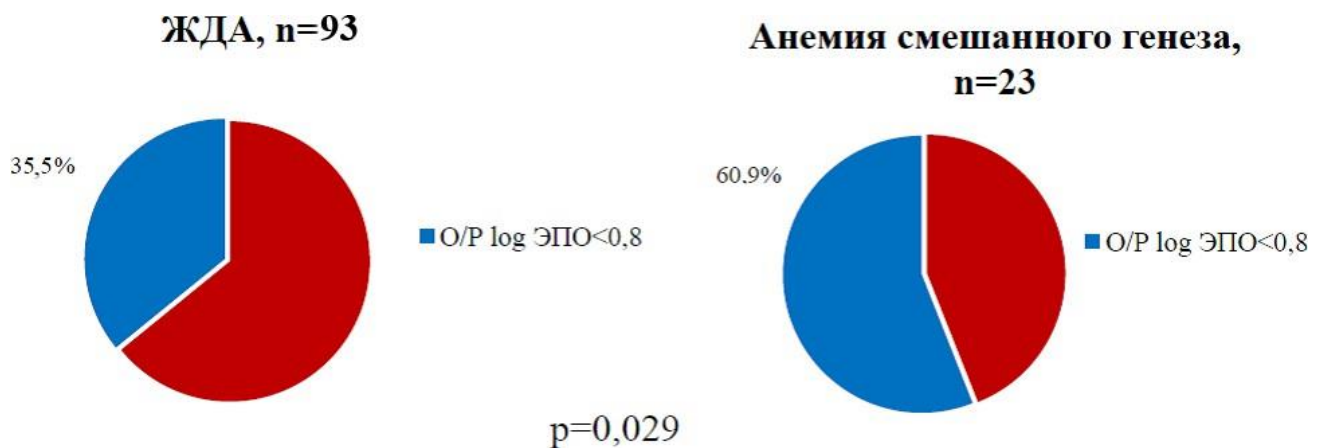


Eslatma: O/P log EPO qiymatlari $<0,8$ anemiya kuchayganida noto'g'ri past EPO ishlab chiqarishni ko'rsatadi.

25-Rasm. Homilador ayollar va nazorat guruhidagi anemiya guruhlarida O/P log EPO ko'rsatkichlari (TTA modeli).

TTA bilan og'rig'an 93 nafar homilador ayolning 33 tasida (35,5%) O/P log EPO indikatori 0,8 dan kam bo'lgan, bu kamqonlikning og'irligi tufayli EPO ishlab chiqarishning yetarli darajada pastligini ko'rsatdi. Kelib chiqishiga ko'ra aralash anemiyasi bo'lgan homilador ayollar orasida O/P log EPO indikatori

23 nafar homilador ayolning 14 tasida (60,9%) $<0,8$ aniqlangan. Binobarin, gipoproliferativ eritropoez rivojlanishiga olib keladigan sarum EPO (O/P log EPO $<0,8$) ishlab chiqarishning pasayishi, statistik jihatdan sezilarli darajada tez-tez kuzatildi aralash kelib chiqadigan anemiyalarda, $p = 0,029$. (26-rasm).



26-Рasm. Homilador ayollarning turli kamqonliklarida EPO ishlab chiqarilishi yetarli darajada past bo'lgan kamqonlikning ulushi, kamqonlikning zo'ravonlik darajasi (O/P log EPO<0,8).

Shunday qilib, HP va EPO ko'rsatkichlari homilador ayollarda kamqonlik bilan farq qiladi. TTA HP ning past darajasi bilan bog'liq, aralash kelib chiqadigan anemiyada HP konsentratsiyasi statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori. Homilador ayollarda TTA 7,4 mkg / L dan kam HP konsentratsiyasi bilan bog'liq. Anemiyaning og'irligi bo'yicha EPO ning yetarli darajada past ishlab chiqarilishi TTA bilan kasallangan homilador ayollarda va aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan ayollarda ham kuzatiladi. Ko'tarilgan HP konsentratsiyasi (17 mkg / L) va sarum EPO darajasining pasayishi ferroterapiyaga qarshilikning sababi bo'lishi mumkin.

5-BOB. HOMILADORLIKDAGI ANIMIYAGA QARSHI VENA ICHIGA REKOMBINANT ERITROPOETIN YUBORISH FERROTERAPIYASINING QIYOSIY SAMARADORLIGI.

Rekombinant eritropoetin bilan tomir ichiga va kombinatsiyalangan ferroterapiyaning qiyosiy samaradorligini o'rganish homilador ayollarning 2 guruhida har birida anemiya bilan kasallangan 14 nafar ayol ishtirokida o'tkazildi. Tadqiqotga kiritilgan homilador ayollarning dastlabki xususiyatlari 14-jadvalda keltirilgan. 1-guruhdagi homilador ayollar anemiyani davolash uchun tomir ichiga temir preparatlarini qabul qilishgan. Anemiyani davolash uchun 2-guruhdagi ayollar vena ichiga temir qo'shimchasi bilan birgalikda riEPO yuborildi.

Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarning ikkala guruhida gemoglobin kontsentratsiyasining aniq ijobiy tendentsiyasi kuzatildi. Uch haftalik terapiyadan keyin Hb ning o'sishi 1-guruh homilador ayollarda $17,6 \pm 7,0$ g/l, 2-guruhda esa $21,9 \pm 8,9$ g/l ni tashkil etdi. Quyidagi Hb darajalariga erishildi: 1 va 2-guruhlarda mos ravishda $103,4 \pm 6,2$ g/l va $110,2 \pm 12,7$ g/l. 1-guruhda Hb ning kuniga o'rtacha o'sishi 1.02 ± 0.36 g/l ni tashkil etgan bo'lsa, 2-guruhda 1.59 ± 0.66 g/l ni tashkil etdi, $p=0.009$ (25-jadval). Shunday qilib, temir preparatlari bilan birgalikda rhEPO olgan 2-guruh homilador ayollarida o'sish sur'atlari va yakuniy Hb kontsentratsiyasi anemiyani davolash uchun faqat tomir ichiga temir qo'shimchalarini olgan 1-guruh homilador ayollariga qaraganda yuqori edi. 2-guruhda Hb=110 g/l ning maqsadli darajasi 14 nafar ayolning 8 tasida (57,1%), 1-guruhdagi 14 homilador ayolning 2 tasida (14,3%) erishildi ($p=0,03$).). Olingan ma'lumotlar tomir ichiga temir bilan riEPO bilan kombinatsiyalangan terapiya tomir ichiga ferroterapiyadan ko'ra samaraliroq degan xulosaga kelishimizga imkon berdi.

**Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda gemoglobin (Hb)
kontsentratsiyasining dinamikasi
ko'rsatkichlari**

Guruh	Terapiyadan oldin Hb, g/l	3 haftalik terapiyadan keyin Hb, g/l	3 haftalik terapiyadan keyin Hb ortishi, g/l	Kuniga Hb ning ortishi, g / l	Abs guruhida davolanganlarning umumiy sonidan maqsadli Hb darajasiga (110 g / l) erishgan homilador ayollar soni. (%)
1-guruh n=14M±sMm in-Maks Me	85,1±7,361 – 9484	103,4±6,284 – 127103	17,6±7,05 – 2917,5	1,02±0,360,38 – 1,771,12	2 (14,3%)
2-guruh n=14M±sMm in-Maks Me	83,9±9,4*75 – 9687	110,2±12,7*92 – 113110	21,9±8,9*12 – 4819,5	1,59±0,66**0,86 – 3,431,40	8 (57,1%)*

*– p0,05 **– p=0,009 *** – p=0,01

Ikkala guruhda ham Ret sonining sezilarli o'sishi ko'rinishidagi retikulotsit reaksiyasi qayd etildi: bir haftalik terapiyadan so'ng Ret $13,9 \pm 5,2\%$ dan $30,6 \pm 8,6\%$ gacha va $17,8 \pm 8,8\%$ dan $32,3 \pm$ gacha ko'tarildi. 1 va 2-guruhlarda mos ravishda $11,3\%$ (p0,05) (26-jadval). 2-guruhdagi homilador ayollarda uch haftalik terapiyadan so'ng Ret miqdori 1-guruhga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'ldi: mos ravishda $25,8 \pm 5,7\%$ va $15,9 \pm 1,8\%$ (p=0,0000).

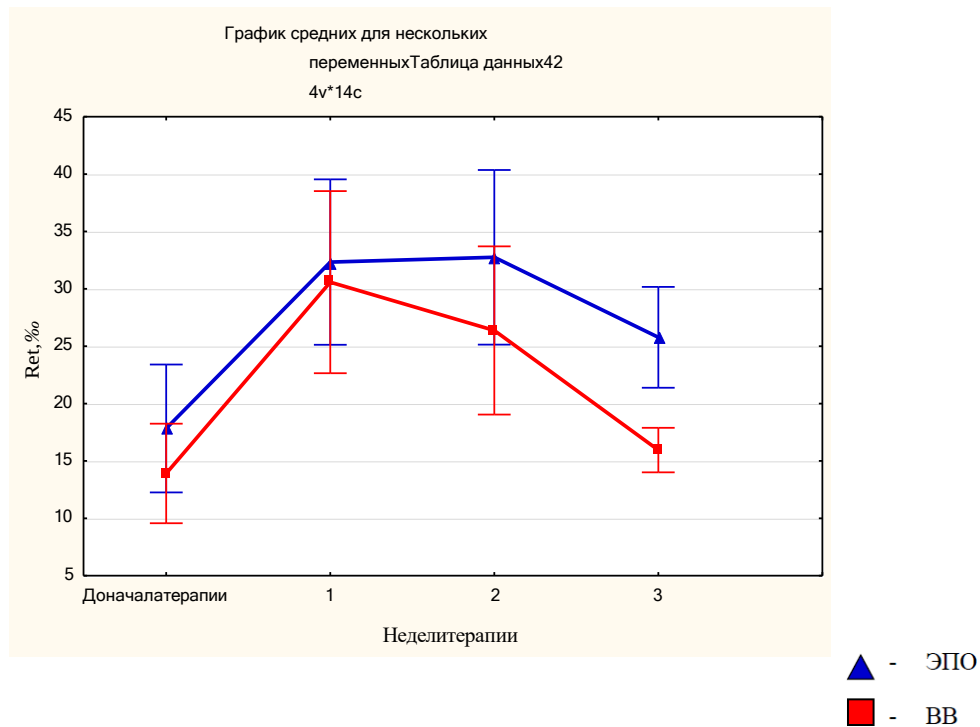
Anemiya ($M \pm SD$) bo'lgan homilador ayollarda retikulotsitlar (Ret) sonining dinamikasi ko'rsatkichlari.

Guruh	Terapiya boshlanishidan oldin takrorlang, ‰	Terapiyadan bir hafta o'tgach, ‰	3 haftalik terapiyadan keyin takrorlang, ‰
1, n=14	13,9±5,2	30,6±8,6	15,9±1,8
2, n=14	17,8±8,8	32,3±11,3	25,8±5,7*

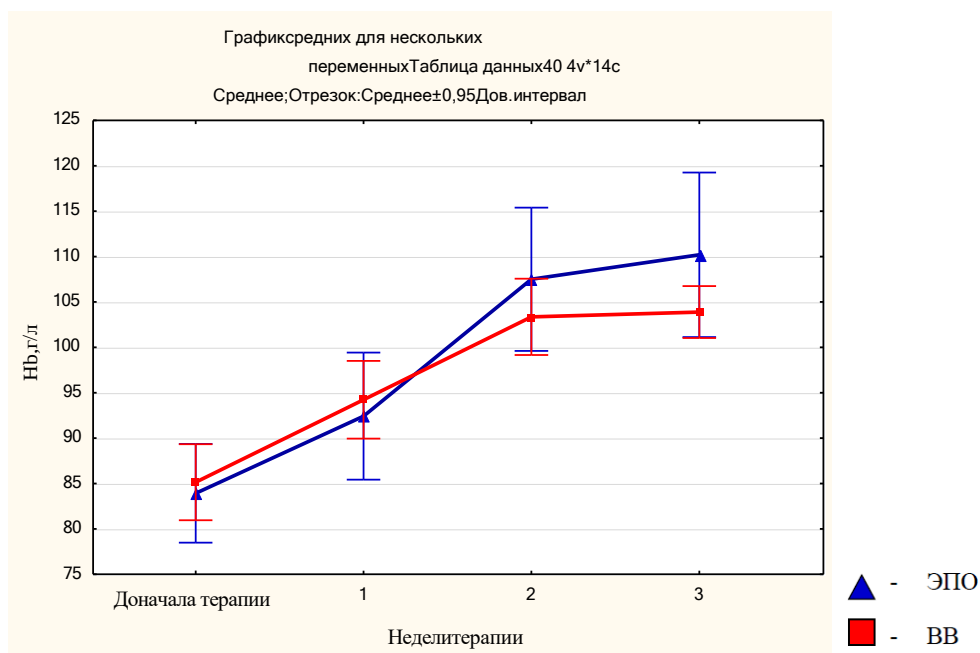
* – $p^{1-2} = 0,0000$

Vena ichiga temir (IV) va ri

EPO temir qo'shimchasi (riEPO) bilan birgalikda qabul qilingan kamqonlik bilan og'rigan homilador ayollarda Ret va Hb miqdorining dinamikasi 27 va 28-rasmlarda ko'rsatilgan.



27-Rasm. Vena ichiga temir (IV) va riEPO ni tomir ichiga temir (EPO) bilan birgalikda qabul qilgan kamqonlik bilan og'rigan homilador ayollarda retikulotsitlar (Ret) sonining dinamikasi.



28-Расм. Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda vena ichiga temir (IV) va riEPO temir qo'shimchasi (EPO) bilan birgalikda qabul qilingan gemoglobin konsentratsiyasining dinamikasi.

1 va 2-guruhlardagi bemorlarni davolashda jiddiy istalmagan nojo'ya ta'sirlar aniqlanmadi. 1-guruhda bir nafar homilador ayol preparatni qo'llash paytida og'zida metall ta'mni his qildi, boshqasi tomir ichiga infuziya boshlanishida issiqlik hissini qayd etdi.

28 nafar homilador ayoldan 12 nafar ayoldan iborat guruh aniqlandi, ular uchun terapiya 35-37 haftalik homiladorlik davrida buyurilgan. 12 nafar homilador ayolning 9 nafari 2-guruhdan, 3 nafari 1-guruhdagi ayollar edi. Terapiya boshlanishida o'rtacha homiladorlik muddati $36,3 \pm 0,87$ hafta, terapiyaning o'rtacha davomiyligi $15,5 \pm 4,84$ kun. Terapiyaning butun davrida va sutkada Hb ning o'rtacha o'sishi mos ravishda $20,7 \pm 11,26$ g/l va $1,6 \pm 0,75$ g/l ni tashkil etdi (27-jadval).

27-jadval

Homiladorlikning 35-37 xaftaligida terapiyani boshlagan ayollarda Hb ning o'sishi dinamikasi

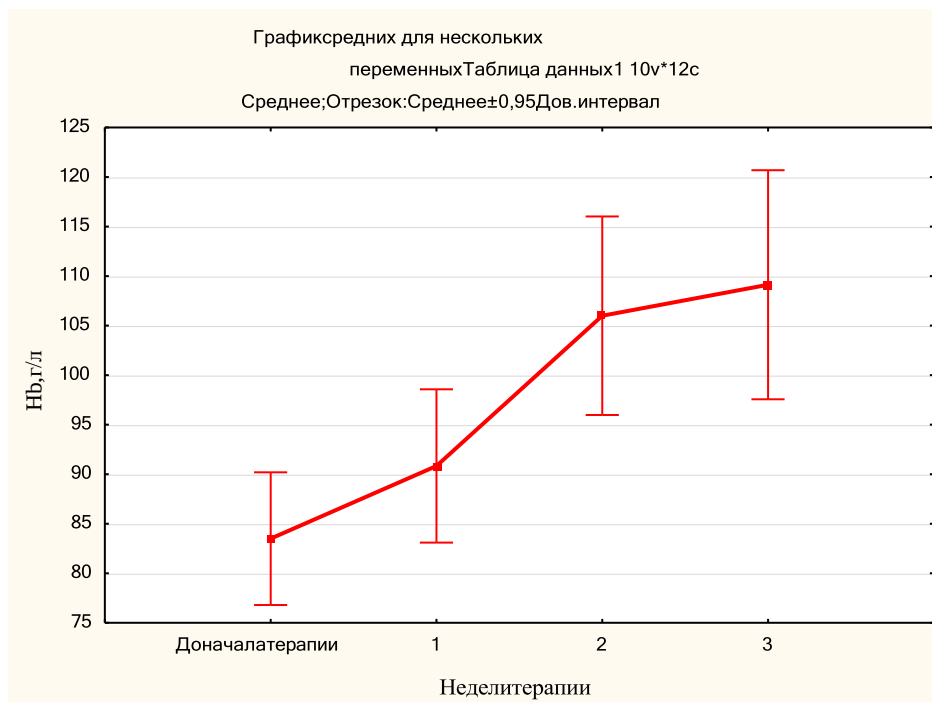
Guruh	Terapiya boshlanishida homiladorlik muddati, haftalar	Terapiyaning o'rtacha davomiyligi, kunlar	Hb ning o'rtacha o'sishi, g / l	Kuniga Hb ning ortishi, g / l
n=12 M±s Min-Maks Me	36, 3±0,87 35 – 38 36	15,5±4,84 7 – 21 14	20,7±11,26 5 – 48 17	1,6±0,75 0,86 – 3,43 1,29

Kombinatsiyalangan terapiyani olgan homilador ayolda Hb ning maksimal o'sishi ikki haftalik terapiya davomida 48 g / l ni tashkil etdi. Vena ichiga ferroterapiya olgan ayolda 1 haftadan so'ng Hb ning 5 g / l minimal o'sishi qayd etilgan. Homiladorlikning 35-37 xaftaligida terapiyani boshlagan ayollarda terapiya paytida Hb kontsentratsiyasining dinamikasi 28-jadval va 29-rasmda keltirilgan.

28-jadval

Homiladorlikning 35-37 xaftasida terapiyani boshlagan ayollarda Hb kontsentratsiyasining dinamikasi

Guruh	Dastlabki Hb, g/l n=12	1 haftadan keyin Hb, n = 12	2 haftadan keyin Hb, n = 11	3 haftadan keyin Hb, n = 8
n=12 M±s Min-Maks Me	83,5±5,97 61 – 96 84	90,8±6,9 73 – 112 90	106,0±14,9 88 – 133 105	109,1±9,58 84 – 127 111



29-Rasm. O'rtacha qiymatlari Hb $\pm$ 0,95 ishonch interval dinamikada 35-37 xaftada terapiyani boshlagan ayollarda homiladorlik.

Vena ichiga temir yuboriladigan 14 nafar homilador ayollar guruhida Hb 15 g/l dan ($n = 10$) va 15 g/l dan kam ($n=4$) ortishi bilan davolanishga javob bergan ayollar borligini hisobga olsak, vena ichiga ferroterapiyani boshlashdan oldin EPO konsentratsiyasini aniqlash uchun EPO uchun XECH tahlil testini o'tkazdik, bunda davolashga javob maksimal bo'ladi. Tahlil natijalari 29-jadval va rasmda keltirilgan. o'ttiz.

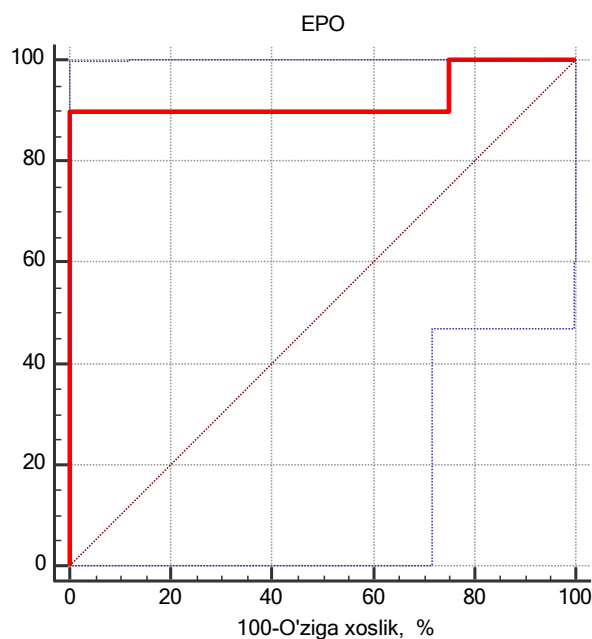
29-jadval

Optimal nuqtasi testini EPO ga ajratish

Chiqib ketish nuqtasi EPO, IU/l	Sezuvchanlik	95% CI	O'ziga xoslik	95% CI	+PV	-PV
≥ 19	100,00	69,2 - 100,0	0,00	0,0 - 60,2	71,4	
19	100,00	69,2 - 100,0	25,00	0,6 - 80,6	76,9	100,0
21.8	90,00	55,5 - 99,7	25,00	0,6 - 80,6	75,0	50,0
31	90,00	55,5 - 99,7	50,00	6,8 - 93,2	81,8	66,7

29-Jadval Davomi

Chiqib ketish nuqtasi EPO, IU/l	Sezuvchanlik	95% CI	O'ziga xoslik	95% CI	+PV	-PV
42	90,00	55,5 - 99,7	75,00	19,4 - 99,4	90,0	75,0
45	90,00	55,5 - 99,7	100,00	39,8 - 100,0	100,0	80,0
47	80,00	44,4 - 97,5	100,00	39,8 - 100,0	100,0	66,7
49	70,00	34,8 - 93,3	100,00	39,8 - 100,0	100,0	57,1
64	60,00	26,2 - 87,8	100,00	39,8 - 100,0	100,0	50,0
70	50,00	18,7 - 81,3	100,00	39,8 - 100,0	100,0	44,4
105	40,00	12,2 - 73,8	100,00	39,8 - 100,0	100,0	40,0
113	30,00	6,7 - 65,2	100,00	39,8 - 100,0	100,0	36,4
170	20,00	2,5 - 55,6	100,00	39,8 - 100,0	100,0	33,3
190	10,00	0,3 - 44,5	100,00	39,8 - 100,0	100,0	30,8
209,9	0,00	0,0 - 30,8	100,00	39,8 - 100,0		28,6



Youden indeksi J	0,9000
Bog'langan mezon	45
Sezuvchanlik, %	90,00
O'ziga xoslik, %	100,00
XECH egri chizig'i ostidagi maydon (MECHO)	0,925
Standart xato a	0,0791
95% Ishonch oralig'i b	0,657 dan 0,998 gacha
Muhimlik darajasi P	<0,0001

Eslatma: EPO konsentratsiyasi bilan tomir ichiga preparat temir 45 IU/l dan yuqori bo'lgan davolashni boshlashdan oldin, homilador ayollarning ko'pchiligi Hb ning ko'payishi bilan javob beradi. 15 g/l dan (Se-90% , Sp- 100%, +PV-100,0, p<0,0001).

30-Rasm. Xarakteristik egri (XECH) testi EPO uchun

Sinovning eng yuqori o'ziga xosligi va sezgirligi 45 IU / l EPO konsentratsiyasida aniqlandi. Shunga ko'ra, agar tomir ichiga ferroterapiyani boshlashdan oldin EPO darajasi 45 IU / l dan ortiq bo'lsa, $15,5 \pm 4,84$ kunlik terapiyadan so'ng Hb ning 15 g/l dan oshishi ehtimoli yuqori bo'lishi mumkin.

Vena ichiga va kombinatsiyalangan ferroterapiyaning riEPO bilan qiyosiy samaradorligini o'rganish uchun davolangan barcha ayollarda homiladorlik o'z vaqtida tug'ilish (37-41 hafta) bilan yakunlandi.

1-guruhdagi 9 nafar (64,3%) ayolda va 2-guruhdagi 11 nafar (78,6%) ayolda vaginal tug'ilish sodir bo'lgan. Kesariya bo'limi mos ravishda 5 (35,7%) va 3 (21,4%) ayolda amalga oshirilgan ($p=0,4$). Barcha holatlarda sezaryen rejalashtirilgan tarzda amalga oshirildi (30-jadval).

30-jadval

Homilador ayollarning o'rganilayotgan guruhlarida tug'ish usullari

Yetkazib berish usuli	1-guruh n=14Abs. (%)	2-guruh n=14Abs. (%)
Spontan mehnat	9 (64,3%)	11 (78,6%)
Rejalashtirilgan sezaryen	5 (35,7%)	3 (21,4%)

Tug'ruq paytidagi asoratlarni tahlil qilganda, kuzatilgan guruhlarda sezilarli farqlar aniqlanmadi ($p0,05$) (31-jadval). 1 va 2 guruhdagi barcha ayollarda homiladorlik sog'lom, to'liq muddatli bolalar tug'ilishi bilan yakunlandi.

Homilador ayollarning o'rganilayotgan guruhlarida tug'ilishning asoratlari

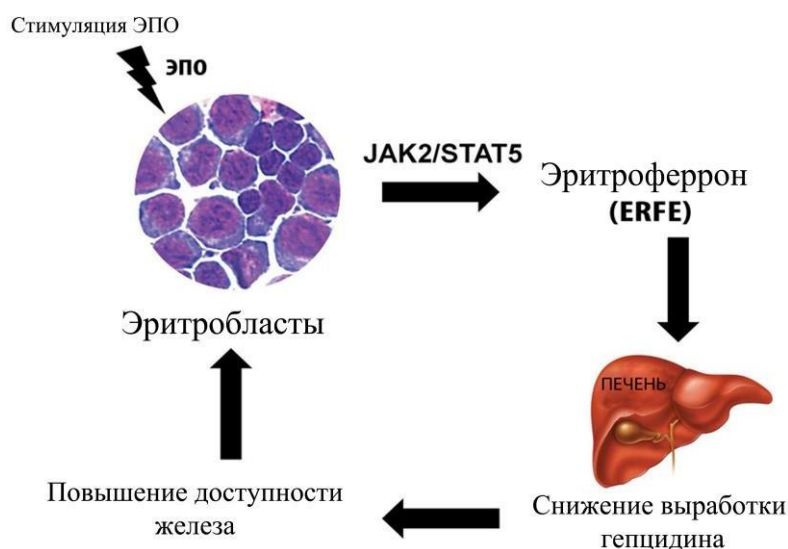
Tug'ilishning asoratlari	1-guruh n=14 (%)	2-guruh n=14 (%)
Erta	1(7,1%)	1(7,1%)
Amniotik suyuqlikning yorilishi		
Mehnatning zaifligi	1(7,1%)	0
O'tkir xomilalik gipoksiya	2 (14,3%)	1 (7,1%)
Tug'ish paytida patologik qon yo'qotish	0	0

Eslatma: $p>0,05$

Shunday qilib, bizning ma'lumotlarimiz shuni ko'rsatadiki, temir preparatlari bilan birgalikda riEPO bilan tomir ichiga va kombinatsiyalangan terapiya homiladorlikning uchinchi trimestrida homilador ayollarda kamqonlikni davolashning samarali usullari hisoblanadi. Shu bilan birga, riEPO bilan kombinatsiyalangan ferroterapiya vena ichiga yuborilgan ferroterapiyaga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada samaraliroq va ko'pincha homilador ayollar anemiyasida uchraydigan EPO ning yetarli darajada kam ishlab chiqarilishi, anemiyaning og'irligi bilan bog'liq afzalliklarga ega, bu esa qarshilikning sababi bo'lishi mumkin. An'anaviy vena ichiga ferroterapiya riEPO va temir preparatlari bilan kombinatsiyalangan terapiya tug'ilishdan 2-3 hafta oldin kamqonlikni tezda tuzatishning yuqori samarali va xavfsiz usuli hisoblanadi. Vena ichiga ferroterapiya qo'llanilganda, Hb ning 15 g/l dan ortiq ortishi bilan davolanishga javob berishning eng yuqori ehtimoli 45 IU/l dan ortiq davolanishdan oldin EPO darajasi bo'lgan ayollardir.

XULOSA

Hozirgi vaqtda HP inson organizmida temir almashinuvining asosiy regulyatori va yallig'lanish anemiyasining rivojlanishining asosiy omili ekanligi aniqlandi. Suyak iligi gematopoezining holati buyraklarda ishlab chiqariladigan glikoprotein gormoni - eritropoetin tomonidan nazorat qilinadi. Bundan tashqari, so'nggi yillarda EPO va HP o'rtasida yaqin aloqa aloqalari o'rnatildi. EPO, eritroid prekursor hujayralariga ta'sir qiladi, ularning jigarda HP sintezini bloklaydigan eritroferon ishlab chiqarishni rag'batlantiradi (31-rasm).



Eslatma: TTA fonida rivojlanadigan gipoksiya tufayli eritropoetin (EPO) ishlab chiqarishning ko'payishi suyak iligi eritroblastlarini rag'batlantiradi, bu eritroferon (ERFE) sintezini oshiradi. Ikkinchisi gepatotsitlar tomonidan gepsidin sintezini inhibe qiladi. Gepsidin konsentratsiyasining pasayishi oshqozon-ichak traktida temirning so'rilishini oshirishga va uning depodan qayta utilizatsiyasini oshirishga olib keladi, bu esa eritroid hujayralari uchun temir mavjudligini oshiradi.

31-Rasm. Eritropoez regulyatorlari va temir almashinuvi o'rtasidagi bog'liqlik ([85] dan keltirilgan)

Anemiya patogenezida EPO va HP ishlab chiqarish bilan bog'liq eritron tizimidagi buzilishlar muhim rol o'ynashi isbotlangan [7,79]. Shuning uchun klinik amaliyotda HP va EPO indikatorlaridan foydalanish differentsial tashxis va tanlash davolash taktikasi uchun muhim zarur ma'lumotlarni beradi.

Bu ma'lumot, ayniqsa, homilador ayollar anemiyasini o'z ichiga olgan gematopoez va temir almashinuvining murakkab buzilishlari natijasida rivojlanadigan kamqonlik holatida juda muhimdir [140]. Biroq, homilador ayollar anemiyasida HP va EPO ning roli yetarlicha o'rganilmagan.

Oddiy rivojlanayotgan homiladorlikning turli davrlarida 78 nafar ayolni tekshirish natijasida olingan ma'lumotlarga asoslanib, homiladorlik davrida HP konsentratsiyasining sezilarli darajada pasayishi aniqlandi (10-rasm). HP konsentratsiyasi homiladorlik davriga teskari proportsional bo'lib chiqdi ($R = -0,44$, $p = 0,0000$). Xuddi shu teskari proportsional munosabatlar EPO konsentratsiyasi va homiladorlikning davomiyligi ($R = -0,72$, $p = 0,0000$) o'rtasida o'rnatildi, bu homiladorlik davrida EPO va HP parametrlarida bir tomonlama o'zgarishlarni ko'rsatdi. Bu $R = 0,31$ va $p = 0,006$ bilan EPO va HP o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik bilan tasdiqlandi. Oddiy homiladorlik davrida EPO ning pasayishi juda yaxshi ma'lum bo'lsa-da [6, 41,104], homilador ayollarda HP dinamikasi haqida yetarli ma'lumot yo'q [76]. K. J. Shulze va boshqalar (2008), siydik va EPO

da gepsidinni aniqlash usulidan foydalangan holda, 149 nafar homilador ayolni tekshirdi va shuningdek, EPO va HP o'rtasida $R = 0,33$ va $p < 0,001$ bilan to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikni aniqladi. Mualliflar Hb-HP ($R = -0,01$, $p = 0,88$) o'rtasida statistik muhim munosabatlarni aniqlamadilar. Bizning tadqiqotimizda Hb-HP munosabatlari ham ahamiyatsiz edi ($R = 0,16$, $p = 0,16$). A. Finkenstedt va boshqalar (2012) homilador ayollarning qon zardobida HP ni aniqladi va EPO va HP o'rtasida $R = 0,57$ va $p < 0,001$ [75] bilan to'g'ridan-to'g'ri munosabatni o'rnatdi. Shu bilan birga, birinchi trimestrda HP konsentratsiyasi 16 (4-97) mkg/l, ikkinchisida - 11 (6-36) mkg/l va uchinchisida - 9,5 (1-43) mkg/l ni tashkil etdi. 1. Shunday qilib, biz olingan ma'lumotlar va bir nechta nashr etilgan ma'lumotlar statistik jihatdan ishonchli tarzda homiladorlik davrida HP konsentratsiyasining pasayishi va HP ning EPO bilan bevosita bog'liqligini ko'rsatadi. Homiladorlikning oxiriga kelib HP darajasining pasayishi homila, yo'ldoshning rivojlanishi va eritrotsitlar hajmining oshishi bilan bog'liq bo'lgan ayolda temirga bo'lgan ehtiyojning ma'lum bir ortishi bilan izohlanishi mumkin. Massalan [41]. Fiziologik kuchaytiruvchi eritropoetik

homiladorlik davrida bir qator mualliflar tomonidan qayd etilgan faollik, eritroid progenitor hujayralari tomonidan eritroferon ishlab chiqarishni rag'batlantirish orqali gepatotsitlar tomonidan HP sintezini bostiradigan asosiy omil bo'lishi mumkin (31-rasm) [66, 74,82]. HP ning past darajasi ichakda temirning so'rilishini kuchaytiradi, uning darajasi 2-3 trimestrda 5-9 marta oshadi [104]. Shuning uchun HP homiladorlik davrida temir almashinuvining regulyatori sifatida muhim vazifani bajaradi.

Mening dissertatsiyamni boshlash vaqtida adabiyotda homilador ayollar anemiyasida HP kontsentratsiyasini baholashga urinish bo'lgan faqat bitta tadqiqot mavjud edi [15]. Afsuski, mualliflar homilador ayollarning qon zardobida qanday ko'rsatkichni aniqlaganliklarini aniq ko'rsatmadilar: prohepcidin yoki gepsidin. Mualliflar tomonidan olingan indikatorning darajalari HP uchun yetarli darajada yuqori emasligini hisobga olsak - 200 mkg/l dan ortiq, progormon - progepsidinni aniqlash usuli qo'llanilgan. Tegishli tijorat test tizimlari paydo bo'lganidan ko'p o'tmay, prohepsidin testi ilmiy yoki amaliy foydalanish uchun yaroqsiz deb topildi [71, 129, 138]. Shunga qaramay, mualliflar homilador ayollarda anemiyani differentsial tashxislash uchun HP testidan foydalanishni to'g'ri taklif qilishdi.

HP testining diagnostik qiymatini aniqlash uchun biz anemiya bilan og'rigan 116 nafar homilador ayoldan iborat guruhdan foydalandik: ulardan 93 tasi TTA bilan, 23 tasi aralash kelib chiqishi anemiyasi bilan. TTA bilan kasallangan homilador ayollarda HP darajasi statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'ldi. Aralash kelib chiqadigan anemiyada: $3,5 \pm 1,12$ mkg/l, mos ravishda $32,3 \pm 6,64$ mkg/l ($p = 0,0000$) (18-rasm). Anemiyaning aralash guruhida EPO va HP o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri korrelyatsiya aniqlandi ($R = 0,36$; $p = 0,009$). HP uchun testning diagnostik qiymatini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, maksimal o'ziga xoslik (90,9%) va sezgirlik (97,3%) 7,4 mkg/l kesish nuqtasida aniqlangan. Xarakteristik egri chizig'i ostidagi hisoblangan maydon (MECHO) 7,4 mkg/l kesish nuqtasida ekanligini hisobga olsak

0,916 ga teng, HP uchun testning diagnostik qiymati yuqori deb hisoblanishi mumkin (20-rasm). Shunday qilib, olingan natijalar homilador ayollarda anemiyani differentsial tashxislash uchun muhimdir. Birinchi marta homilador ayollarda TTA uchun xos bo'lgan HP qiymatlari $<7,4$ mkg/l aniqlandi; HP darajasi $7,4$ mkg/l bo'lsa, TTA tashxisi ehtimoldan yiroq emas. Biz o'rnatgan $HP=7,4$ mkg/l chegara darajasi og'iz orqali ferroterapiya samaradorligini bashorat qiluvchi sifatida ham foydalanish mumkin. anemiyasi bo'lgan homilador ayol uchun boshlang'ich terapiya to'g'risida qaror qabul qilganda, qon zardobidagi HP $7,4$ mkg/l konsentratsiyasi og'iz orqali ferroterapiyaga qarshilikning yuqori ehtimolini ko'rsatadi. Muqobil davolash taktikasini ko'rib chiqishni talab qiladi - tomir ichiga yoki riEPO terapiyasi bilan birgalikda.

Homilador ayollarda EPO ishlab chiqarishning kamqonlikning og'irligiga muvofiqligini o'rganishda olingan ma'lumotlar juda qiziqarli bo'lib chiqdi. TTA bilan kasallangan homilador ayollarda sarum EPO darajasi, kutilganidek, TTA bilan kasallangan homilador bo'lmagan ayollarning nazorat guruhidagi EPO qiymatidan statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'lib chiqdi (21-rasm). Aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan homilador ayollarning qon zardobida EPO konsentratsiyasi ham TTA bo'lgan ayollarga qaraganda past edi: $32,9 \pm 21,4$ IU/l ga nisbatan $53,8 \pm 38,1$ IU/l ($p=0,001$). Xuddi shunday natijalar oldingi tadqiqotlarda ham olingan [56, 125, 127].

Homilador ayollarda TTA ning og'irligiga EPO ishlab chiqarishning yetarliligi tahlili teskari bog'liqligini ko'rsatdi Hb-EPO bilan $R = -0,38$ da $p=0,0002$ va $O/P \log EPO = 0,83 \pm 0,14$ ni tashkil etdi, bu umuman olganda, yetarli EPO ishlab chiqarishni ko'rsatdi (24-jadval). Aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan homilador ayollarda EPO ishlab chiqarilishi noto'g'ri kamqonlik darajasi (gipoproliferativ eritropoez) edi - Hb-EPO munosabatlari statistik jihatdan ahamiyatsiz ($R = -0,05$ $p=0,82$; $O/P \log EPO = 0,71 \pm 0,19$). Shu bilan birga, selektiv tahlil shuni ko'rsatdiki, $O/P \log EPO < 0,8$ bo'lgan anemiya holatlari aralash kelib chiqadigan anemiya guruhida ham, homilador ayollarda ham TTA guruhida kuzatilgan. Bu shuni ko'rsatdiki, EPO ishlab chiqarishning yetarli darajada pastligi ko'pincha homilador ayollar anemiyasida rivojlanadi.

Birinchi marta homilador ayollarda kamqonlikning og'irligida EPO ning yetarli darajada kam ishlab chiqarilishi fenomeni V.G. Demixov tomonidan qayd etilgan bo'lib, homilador ayollarda anemiya uchun rhEPO qo'llanilishining patogenetik asosini keltirgan [6]. Muallif TTA bilan og'rikan homilador ayollarning qon zardobida EPO ning o'rtacha darajasi TTA bilan homilador bo'lmagan ayollarnikidan sezilarli darajada past ekanligini va gipoproliferativ eritropoez homilador ayollarning barcha anemiyalariga xos ekanligini ko'rsatdi. Shu bilan birga, biz selektiv tahlil o'tkazganimizda, biz kamqonlikning og'irligining yetarli darajada past bo'lmagan EPO ishlab chiqarilishi TTA bilan kasallangan homilador ayollarning 35,9 foizida va aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan ayollarning 60,9 foizida aniqlanganligini aniqladik (26-rasm). Agar aralash kelib chiqadigan anemiyada EPO ishlab chiqarishning yetarli darajada past bo'lishida g'ayrioddiy narsa bo'lmasa, homilador ayollarda $O/P \log EPO < 0,8$ bo'lgan TTA holatlarining uchdan bir qismi qiziqish uyg'otadi. Homilador bo'lmagan ayollarda TTA da EPO darajasi yuqori va har doim anemiya darajasiga mos keladi. Bizning tadqiqotimizda $O/P \log EPO = 1,0 \pm 0,06$ bilan $208,0 \pm 23,3$ IU/l ni tashkil etdi. Homilador ayollar kamqonligida EPO ishlab chiqarishning kamayishi sabablari giperestrogenemiya va platsenta tomonidan proinflamatuvar sitokinlarning haddan tashqari ishlab chiqarilishi bo'lishi mumkin [43,60]. Ma'lumki, estrogenlar va yallig'lanishga qarshi sitokinlar, xususan, interferon-g eritropoezni inhibe qiladi [53, 54, 97, 105, 113, 114,]. Homilador ayollarda TTA davrida interferon-g ishlab chiqarishning ko'payishi ilgari aniqlangan edi [23]. Shunday qilib, homilador ayollar anemiyasida EPO ishlab chiqarishni kamaytirish uchun yetarli asoslar mavjud. Klinik amaliyot uchun muhim masala - bu nafaqat sabablar, balki EPO ishlab chiqarishning yetarli darajada pastligi va homilador ayollarda kamqonlikning og'irligining mumkin bo'lgan oqibatlari. Bu, shuningdek, HP darajasining oshishi, ferroterapiyaga qarshilikning umumiy sababi bo'lishi mumkin. Ammo agar ko'tarilgan HP og'iz orqali qabul qilinadigan temir qo'shimchalariga qarshilikni aniqlasa, chunki HP temirning ichakda so'rilishini tartibga soladi, u holda EPO darajasi tomir ichiga ferroterapiya samaradorligini belgilaydi, chunki qonda aylanib yuradigan temirning suyak iligida ishlatilishiga bog'liq. Eritroid progenitor hujayralarining eritropoetik faolligi shuning uchun kerak edi.

Vena ichiga temir preparatlari bilan davolanishga maksimal javob kutish imkonini beruvchi prognostik ahamiyatga ega bo'lgan EPO darajasini belgilash. Shu maqsadda vena ichiga ferroterapiya olgan va Hb ning 15 g/l dan ortiq va undan kam ko'payishi bilan davolashga javob bergan TTA bilan kasallangan homilador ayollar guruhida EPO testining XECH tahlilini o'tkazdik. 15 g/l. Sinovning eng yuqori o'ziga xosligi va sezgirligi 45 IU/l EPO konsentratsiyasida aniqlandi (29-jadval, 30-rasm). Olingan natijalarga asosanib, agar vena ichiga yuborish terapiyasi boshlanishidan oldin boshlang'ich EPO darajasi 45 IU/l dan ortiq bo'lsa, $15,5 \pm$ dan keyin Hb ning 15 g/l dan oshishini kutish mumkin degan xulosaga keldik. 4,84 kunlik terapiya.

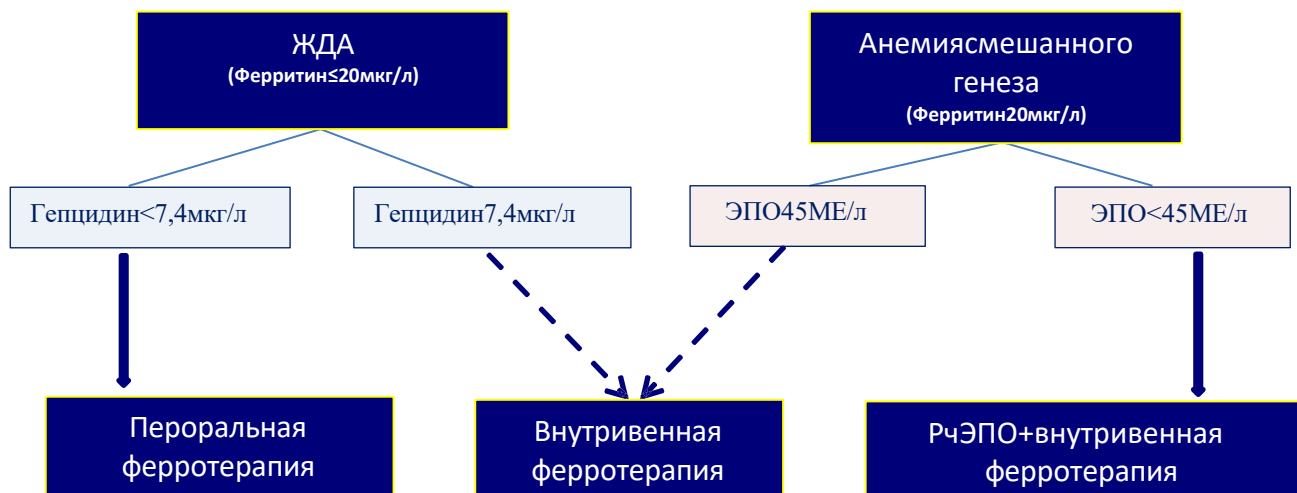
Tadqiqotning navbatdagi muhim maqsadi homiladorlikning ikkinchi yarmida homilador ayollarning kamqonligi uchun tomir ichiga yuborish va riEPO ferroterapiyasining qiyosiy samaradorligini baholash edi. Vena ichiga temir qo'shimchalari va riEPO akusherlik amaliyotida tobora ko'proq foydalanilmoqda [52]. Biroq, tomir ichiga yuborish va riEPO terapiyasining qiyosiy samaradorligi to'g'risida deyarli hech qanday ma'lumot yo'q. Ko'pincha akusher-ginekolog tug'ilishdan 2-3 hafta oldin "kashf qilingan" anemiyani davolash strategiyasini tanlashda qon quyish, tomir ichiga yuborish va riEPO bilan birgalikda ferroterapiya o'rtasida tanlovga duch keladi.

Biz homilador ayollarning 2 guruhi, har birida anemiyasi bo'lgan 14 nafar ayol ishtirokida tomir ichiga yuborish va rekombinant eritropoetin ferroterapiya samaradorligini qiyosiy tadqiqot o'tkazdik. Vena ichiga temir qo'shimchalarini qabul qiluvchi guruhda ham, tomir ichiga temir qo'shimchalari bilan riEPO olgan ayollar guruhida ham gemoglobin konsentratsiyasining aniq ijobiy tendentsiyasi kuzatildi. Biroq, riEPO ni tomir ichiga temir qo'shimchalari bilan birgalikda qo'llashda Hb ning ko'payishi, maqsadli Hb darajasiga yetgan homilador ayollar soni va uch haftalik terapiyadan keyin Ret soni statistik jihatdan sezilarli darajada yuqori bo'ldi (25 va 26-jadvallar; va 27 va 28-rasm).

1 va 2-guruhlardagi bemorlarni davolashda jiddiy istalmagan nojo'ya ta'sirlar aniqlanmadi. Vena ichiga ferroterapiya olgan homilador ayollardan biri preparatni qo'llash vaqtida og'izda metall ta'mga ega bo'lgan, ikkinchisida esa tomir ichiga yuborish boshida issiqlik hissi paydo bo'lgan.

Anemiya bilan og'rigan 28 nafar homilador ayolning 12 nafarida terapiya homiladorlikning 35-37 haftaligida boshlangan va uning o'rtacha davomiyligi $15,5 \pm 4,84$ kunni tashkil etgan. 12 nafar homilador ayoldan 9 nafari kombinatsiyalangan, 3 nafari tomir ichiga ferroterapiya olgan. Hb ning o'rtacha o'sishi kuniga $1,6 \pm 0,75$ g/l ni tashkil etdi, Hb ning maksimal o'sishi riEPO va tomir ichiga temir qo'shimchalari bilan kombinatsiyalangan davolanishni olgan homilador ayolda ikki haftalik terapiya davomida 48 g/l ni tashkil etdi. Shunday qilib, riEPO va temir preparatlari bilan kombinatsiyalangan terapiya tug'ilishdan 2-3 hafta oldin kamqonlikni tezda tuzatishning yuqori samarali va xavfsiz usuli bo'lib chiqdi.

Olingan natijalar homiladorlikning ikkinchi yarmida kamqonlikni tashxislash va davolash taktikasi algoritmini tuzish imkonini berdi (32-rasm). Anemiya bo'lsa, tug'ilishdan 2-3 hafta oldin, riEPO va tomir ichiga temir qo'shimchalari bilan kombinatsiyalangan terapiyaga ustunlik berish kerak.



Eslatma: gepsidin konsentratsiyasi 7,4 mkg/l bo'lganida samarali og'iz orqali ferroterapiya ehtimoli minimaldir (vena ichiga temir preparatlari ko'rsatiladi); Endogen EPO darajasi 45 IU/l bo'lganda, tomir ichiga temir preparatlari bilan davolashning samaradorligi maksimal bo'ladi (EPO < 45 IU/l bo'lsa, temir preparatlari bilan riEPO qo'llanilishi kerak)

32-Rasm. Qon zardobidagi gepsidin va eritropoetin darajasiga qarab, homiladorlikning ikkinchi yarmidagi kamqonlik uchun terapevtik taktikani tanlash algoritmi.

Shunday qilib, dissertatsiya tadqiqotining natijalari homiladorlikning ikkinchi yarmidagi ayollarda kamqonlikni tashxislash va davolash taktikasini optimallashtirish va ularga ko'rsatilayotgan tibbiy yordam sifatini oshirish imkonini beradi.

XULOSALAR

1. $R=-0,44$ ($p=0,0000$) bilan teskari korrelyatsiya qon zardobidagi gepsidin konsentratsiyasi va fiziologik homiladorlik davrida homiladorlik davri o'rtasida o'rnatildi. Homiladorlik davrida gepsidin darajasi pasayadi va $R=0,31$ ($p=0,006$) bilan sarum ferritin konsentratsiyasi bilan bevosita bog'liqdir.
2. Homilador ayollarning qon zardobidagi gepsidin konsentratsiyasi temir tanqisligi anemiyasida aralash kelib chiqadigan anemiyaga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada past bo'ladi ($p=0,0000$).
3. Gepsidin diagnostik testi homilador ayollarda temir tanqisligi kamqonligini tashxislash uchun yuqori samarali va aniq bo'lib, o'ziga xosligi 90,9%, sezuvchanligi 97,3%, MECHO 0,916 ga teng, chegara nuqtasi 7,4 mkg/L ($p < 0,0001$).
4. $O/P \log EPO < 0,8$ bo'yicha anemiyaning og'irligi bo'yicha eritropoetinning yetarli darajada past ishlab chiqarilishi TTA bilan kasallangan homilador ayollarning 35,9 foizida va aralash kelib chiqishi anemiyasi bo'lgan ayollarning 60,9 foizida kuzatiladi ($p = 0,029$).
5. Eritropoetin uchun diagnostik test homiladorlikning ikkinchi yarmida temir tanqisligi kamqonligi uchun yuqori diagnostik ahamiyatga ega bo'lib, tomir ichiga ferroterapiyaga javobni 100,0% o'ziga xoslik, 90,0% sezgirlik, chegara nuqtasida MECHO 0,9925 bilan bashorat qilishda. 45 IU/l ($p < 0,0001$). Agar tomir ichiga ferroterapiyani boshlashdan oldin eritropoetin darajasi 45 IU/l dan ortiq bo'lsa, $15,5 \pm 4,84$ kundan keyin Hb ning 15 g/l dan oshishi ehtimoli yuqori bo'lishi mumkin.
6. Homiladorlikning ikkinchi yarmida anemiyaning davolashda vena ichiga temir preparatlari bilan birgalikda rekombinant eritropoetin bilan kombinatsiyalangan terapiya vena ichiga ferroterapiyaga qaraganda statistik jihatdan sezilarli darajada samaraliroq ($p < 0,01$).

AMALIY TAVSIYALAR

1. Homilador ayollarda anemiyani differentsial tashxislash uchun gepsidin va eritropoetin uchun testlardan foydalanish kerak. Gepsidin darajasi $<7,4 \mu\text{g/l}$ bo'lsa, temir tanqisligi kamqonligini ko'rsatadi; $7,4 \text{ mkg/l}$ dan yuqori bo'lgan taqdirda temir tanqisligi yuqori ehtimollik bilan chiqarib tashlanishi mumkin. Gepsidin konsentratsiyasi $7,4 \text{ mkg/l}$ bo'lganida, og'iz orqali ferroterapiyaga qarshilik ko'rsatish ehtimoli yuqori (vena ichiga temir preparatlari ko'rsatiladi).
2. Qon zardobidagi eritropoetin darajasi 45 IU/L bo'lsa, vena ichiga yuboriladigan temir preparatlari bilan anemiyani davolashning samaradorligi maksimal bo'ladi (eritropoetin $<45 \text{ IU/L}$ uchun rekombinant eritropoetinni temir preparatlari bilan birgalikda qo'llash kerak). Agar eritropoetinni aniqlash imkoni bo'lmasa, kombinatsiyalangan terapiya qo'llanilishi kerak, bu tomir ichiga temir preparatlarini qo'llashdan ko'ra samaraliroqdir.
3. Tug'ilishdan 2-3 hafta oldin anemiyani davolash strategiyasini tanlashda, tomir ichiga temir bilan rekombinant eritropoetin bilan kombinatsiyalangan terapiyaga ustunlik berish kerak.
4. Qon zardobidagi gepsidin va eritropoetin darajasiga qarab davolash taktikasini tanlash uchun tavsiya etilgan algoritm homiladorlikning ikkinchi yarmida kamqonlik holatida foydalanish uchun tavsiya etiladi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Ailamazyan, E.K. Homilador va tug'ruqdan keyingi ayollarda anemiyaning davolashda rekombinant eritropoetin [Matn] / E.K. Ailamazyan, A.V. Samarina, M.A. Tarasova
//Akusherlik va ginekologiya. -2003.- № 2.-P.68-70.
2. Homilador ayollarda anemiya: tarqalishi va diagnostika imkoniyatlari [Matn] / I.S. Tarasova [va boshqalar] // Anemiya. Anemiya ishchi guruhining jurnali. – 2007. – 2-son. – 15–21-betlar.
3. Beloshevskiy, V.A. Kattalar, bolalar va homilador ayollarda temir tanqisligi [Matn]
/V.A. Beloshevskiy. – Voronej, 2000. – 128 bet.
4. Vinogradova, M.A. Temir tanqisligi anemiyasining homiladorlik natijalariga ta'siri [Matn] / M.A. Vinogradova, T.A. Fedorova, O.V. Rogachevskiy // Akusherlik va ginekologiya. - 2015. - 7-son. - 78-82-betlar.
5. Daniyaxi, M.A. Homiladorlik va gematopoez [Matn] / M.A. Daniyaxi. – Toshkent (O'zSSR), 1937 y.
6. Demixov, V.G. Homilador ayollarda anemiya: differentsial diagnostika va terapiyaning patogenetik asoslari: referat. dis. Doktor med. Fanlar [Matn] / V.G. Demixov. - Ryazan, 2003 yil.
7. Demixov, V.G. Homilador ayollarda kamqonlikning patogenezi va davolashi [Matn] / V.G. Demixov, E.F. Morshchakova, A.G. Rumyantsev. – M.: Amaliy tibbiyot, 2015.
8. Homilador va tug'ruqdan keyingi ayollarda temir tanqisligi holatlarini tashxislash va davolash. Klinik protokol [Matn] / V.N. Serov [va boshqalar] // Akusherlik va ginekologiya. - 2014. - 3-son (ilova). - 11-17-betlar.
9. Homilador va tug'ruqdan keyingi ayollarda temir tanqisligi holatlarining diagnostikasi, oldini olish va davolash (Klinik protokol) [Matn] / E.N. Konovodova [va boshqalar] // Akusherlik va ginekologiya. - 2012. - No 4/2 (Ilova). - B. 3-9.

10. Akusherlik va ginekologik amaliyotda temir tanqisligi holatlari: axborot byulleteni [Matn] / ed. T.V. Galina. – M.: Status Praesens jurnali tahririyati, 2016. – 24 b.
11. Klimovskaya, E.V. Homilador ayollarda anemiyani davolash uchun rekombinant inson eritropoetinini qo'llash bo'yicha turli sxemalarning qiyosiy tavsiflari: mavhum. dis. Ph.D. asal. Fanlar [Matn] / E.V. Klimovskaya. – Ryazan, 2012. – 37 b.
12. Homilador ayollarda temir tanqisligi kamqonligining yashirin shakli va ularning bolalarining sog'lig'i [Matn] / S.N. Vaxrameeva [va boshqalar] // Ross. Perinatologiya va pediatriya byulleteni. – 1996. – T. 41, 3-son. – B. 26-30.
13. Postpartum ayollarda temir tanqisligini rekombinant eritropoetin bilan davolash [Matn] / E.N. Konovodova [va boshqalar] // Akusherlik va ginekologiya. - 2010.- № 3.- B.35- 38.
14. Liozina, E.M. Homiladorlik davrida gematopoez normal hisoblanadi va patologik [Matn] / E.M. Liozin. – Kiev (Ukraina SSR), 1952 yil.
15. Nikiforovich, I.I. Homilador ayollarda anemiya rivojlanishida gepsidinning roli [Matn] / I.I. Nikiforovich, A.V. Litvinov, A.N. Ivanyan // Rossiya akusher-ginekolog byulleteni. – 2010. – No 1. – B. 11-14.
16. Profil bo'yicha tibbiy yordam ko'rsatish tartibini tasdiqlash to'g'risida "Akusherlik va ginekologiya" (yordamchi reproduktiv texnologiyalardan foydalanish bundan mustasno [Matn]: Rossiya Sog'liqni saqlash vazirligining 2012 yil 1 noyabrdagi N 572n buyrug'i (2015 yil 11 iyundagi tahrirda). - M., 2012 yil.
17. Anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda eritropoetin va temir preparatlari bilan davolash paytida kislorodning hajmli tashishi [Matn] / V.A. Burlev [va boshqalar] // Ko'payish muammolari. – 1999. – 2-son. – B.10-14.
18. Venofer preparatidan tibbiy foydalanish bo'yicha rasmiy ko'rsatmalar. - elektron. Dan. – Kirish rejimi: [https:// medi.ru/i nstruk ciya /venofer_12429/](https://medi.ru/instrukciya/venofer_12429/)

19. Ferinject preparatini tibbiy qo'llash bo'yicha rasmiy ko'rsatmalar. - elektron. Dan. – Kirish rejimi: https://medi.ru/instrukciya/ferinzhekt_1480/
20. Akusherlik amaliyotida anemiyani davolash uchun rekombinant inson eritropoetinidan foydalanish: turli dozalar samaradorligining qiyosiy tavsifi [Matn] / V.G. Demixov [va boshq.] // Ginekologiya. – 2010. – T.12, 6-son. – B.46-49.
21. Radzinskiy, V.E. Anemiya va homiladorlik - muammolar va istiqbollari [Matn] /V.E. Radzinskiy, E.V. Radzinskaya // Farmatologiya. -2008.- № 14.-P.28-31.
22. Homilador ayollarda temir tanqisligining tarqalishi [Matn] / V.G. Demixov [va boshq.] // Pediatriyada gematologiya, onkologiya va immunopatologiya masalalari. – 2002. – 1-son. – 21-23-betlar.
23. Homilador ayollarda anemiyaning multifaktorial patogenezida yallig'lanishga qarshi sitokinlar va estrogenlarning roli [Matn] / V.G. Demixov [va boshq.] // Sitokinlar va yallig'lanish. – 2011. – No 3. – B. 17-21.
24. Rustamova, M.S. Homiladorlik davrida ayol tanasida temir zahiralarining o'zgarishi dinamikasi [Matn] / M.S. Rustamova // Savol. onalik va bolalikni muhofaza qilish. – 1991. – No 1. – B. 51-53.
25. Sidelnikova, V.M. Homiladorlikning odatiy yo'qolishi [Matn] / V.M. Sidelnikova. – M.: Triada-X, 2002. – 202 b.
26. Fletcher, R. Klinik epidemiologiya. Dalillarga asoslangan tibbiyot asoslari: trans. ingliz tilidan [Matn] / R. Fletcher, S. Fletcher, E. Vagner; tomonidan tahrirlangan S.E. Baschinskiy, S.Yu. Varshavskiy. – M.: Media sohasi, 1998. – 352 b.
27. Shextman, M.M. Homilador ayollarda ekstragenital patologiya bo'yicha qo'llanma [Matn] / M.M. Shextman. – M., 1999. – B. 373-392.
28. Homilador ayollarda anemiyani davolash uchun rekombinant inson eritropoetininining turli dozalarini qo'llash samaradorligi [Matn] / V.G. Demixov [va boshqalar] // Akusherlik va ginekologiya. – 2011. – 1-son. – 32-35-betlar.

29. Shveytsariyada homilador ayollarda temir va foliy kislotasi holati bo'yicha milliy tadqiqot [Matn] / S.Y. Hess [va boshq.] // Int J Vitam Nutr Res. – 2001. – jild. 71, № 5. – B. 268-273.
30. Abou, Zahr C. Onalar o'limi: Global Factbook [Matn] / Zahr C. Abou, E. Royston. – Jeneva, Shveytsariya: Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti, 1991. – URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalHealthRisks_report_full.pdf.
31. Akinsooto, P.J.O. Eriydigan transferrin retseptorlari kamqonlikda homiladorlik [Matn] / P.J.O. Akinsooto // J Obstet Gynaecol. – 2001. – jild. 21. – P. 250–252.
32. Alper, B.S. homiladorlikda temir tanqisligi kamqonligini aniqlash uchun ferritin darajasidan foydalanish [Matn] / B.S. Alper, R. Kimber, A.K. Reddy // J Fam Pract. – 2000. – jild. 49, No 9. – P.829-832.
33. Homiladorlik davridagi anemiya chaqaloqlik davrida temir tanqisligi kamqonligi uchun xavf omili sifatida: Iordaniyadagi vaziyatni nazorat qilish tadqiqoti [Matn] / J. Kilbride [va boshq.] // Xalqaro epidemiologiya jurnali. – 1999. – jild. 28. – B. 461 – 468.
34. Anemiya va spontan erta tug'ilish [Matn] / M.A. Klebanoff [va boshq.] // Am J Obstet Gynecol. – 1991. – jild. 164, № 1 (1-band). – B. 59-63.
35. Anemiya va temir tanqisligi: istiqbolli tadqiqotda erta tug'ilish xavfi ortdi [Matn] / T.O. Scholl [va boshq.] // Am J Clin Nutr. – 1992. – jild. 55. – B. 985-988.
36. Arkasoy, M.O. Eritropoetinning eritroid bo'lmagan ta'siri [Matn] / M.O. Arkasoy // Gematologiya. – 2010. – jild. 95, No 11. – B. 1803 – 1805.
37. Biz juda ko'p temir beramizmi? Kam dozali temir terapiyasi oktojenerlarda samarali [Matn] / E. Rimon [va boshq.] // Am J Med. – 2005. – jild. 118. – B. 1142–1147.
38. Ashby, D.R. Eritropoetinning odamlarda qo'llanilishi aylanma gepsidinning sezilarli va uzoq muddatli pasayishiga olib keladi [Matn] / D.R. Ashby, D.P. Geyl, M. Busbridge // Haematologica. – 2010. – jild. 95. – B. 505-508.
39. Askar, A.A. Interferon-y sichqon homiladorligining normallashtirishiga yordam beradi [Matn] / A.A. Ashkar, V.A. Croy // Biol Reprod. - 1999. - jild. 61. - P.493-502.

40. Beyker, W.F. temir tanqisligi homiladorlikda homiladorlik, akusherlik, va ginekologiya [Matn]/

W.F. Beyker // Shimoliy Amerikaning gematologiya/onkologiya klinikalari. – 2000. – jild. 14, yo'q.

5. – P.1061-1077.

41. Beaton, G.H. Homiladorlik paytida temirga bo'lgan ehtiyoj: maqsadlarimizni qayta ko'rib chiqishimiz kerakmi? [Matn]

/G.H. Beaton // Am J Clin Nutr. – 2000. – jild. 72 (Qo'shimcha). – P. 265S- 271S.

42. Bencaiova, G. Shveytsariya jamoasida engil kamqonlik va homiladorlik natijalari [Matn] / G. Bencaiova, Ch. Breymann // Homiladorlik jurnali. – 2014. – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/307535>.

43. Benyo, D.F. Gipoksiya inson platsentasidan villous eksplantlar tomonidan sitokin ishlab chiqarishni rag'batlantiradi [Matn] / D.F. Benyo, T.M. Miles, K.P. Conrad // J. Clin Endocrinol Metab. – 1997. – jild. 82. – B.1582-1588.

44. Blot, I. Homiladorlikda temir tanqisligi. Yangi tug'ilgan chaqaloqqa ta'siri [Matn] / I. Blot, D. Diallo, G. Tchernia // Curr Opin Hematol. – 1999. – No 6. – B. 65–70.

45. Erta homiladorlikda to'mtoq eritropoetin ishlab chiqarish va eritropoezning pasayishi [Matn] / Y. Beguin [va boshq.] // Qon. – 1991. – jild. 78, No 1. – B. 89-93.

46. Bondevik, G.T. Nepalda onaning gematologik holati va kam vazn va erta tug'ilish xavfi [Matn] / G.T. Bondevik, R.T. Lie, G. Kvale // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2001. – jild. 80. – B.402–408.

47. Breymann, Ch. Homiladorlik va tug'ruqdan keyingi davrda temir tanqisligi kamqonligini davolash [Matn] / Ch. Breymann, A. Krafft // TATM. – 2012. – jild. 12. – B.135–142.

48. Brugnara, C. Temir terapiyasi [Matn] / C. Brugnara, P. Beris // Eritropoez, eritrotsitlar va temir metabolizmining buzilishi. Evropa gematologiya maktabi / tahrirlar: C. Beaumont [va boshq.]. – Parij, 2009. – B. 512–528.

49. Kankado, R.D. Temirni almashtirish variantlari: og'iz orqali va tomir ichiga formulalar [Matn]/

R.D. Cancado, M. Munoz // TATM. – 2012. – jild. 12. – B.103–114.

50. Cao, C. Homiladorlik va temir gomeostazi: yangilanish [Matn] / C. Cao, K.O. O'Brayen // Nutr Rev. – 2013. – jild. 71, No 1. – B.35-51.

51. Papua-Yangi Gvineyadagi bezgak endemik hududida homiladorlik natijalariga onalik anemiyasining oqibatlari [Matn] / B. Brabin [va boshq.] // Ann Trop Med Parasitol. – 1990. – jild. 84. – B. 11–24.
52. Homiladorlikda eritropoetinning zamonaviy qo'llanilishi: adabiyot sharhi [Matn] / L. Sienas [va boshq.] // Akusherlik va ginekologik tekshiruv. – 2013. – jild. 68, № 8. – P.594-602.
53. Gematologik kasalliklari bo'lgan bemorlarda neopterin, interferon-gamma va gemoglobin o'rtasidagi bog'liqlik [Matn] / H. Denz [va boshq.] // Eur J Haematol. – 1990. – jild. 44. – B.186-189.
54. Plazma interleykin 1 darajasining kasallik faolligi bilan revmatoid artritdagi o'zaro bog'liqligi [Matn] / J.A. Eastgate [va boshq.] // Lancet. – 1988. – No 2. – B. 706-709.
55. Bolalar va tug'ish yoshidagi ayollarda kamqonlik mezonlari [Matn] / Kasallik markazlari Nazorat (CDC) // Kasallik va O'lim Haftalik Hisobot. – 1989. – jild.38, Yo'q. 22. – P.400-404.
56. Demixov, V.G. Anemiyali homilador ayollarda to'mtoq eritropoez va rekombinant inson eritropoetin terapiyasi [Matn] / V.G. Demixov, E.F. Morshchakova // Gematol yilnomalari. – 2003. – jild. 82, No 6. – P. S110.
57. Dennison, H.A. Buyrak kasalligining oxirgi bosqichida anemiya belgisi sifatida ferritinning cheklovlari [Matn] / H.A. Dennison // ANNA J. - 1999. - jild. 26. – B. 409-414.
58. Temir tanqisligi anemiyasi va surunkali kasallik anemiyasi o'rtasida temir holatining an'anaviy ko'rsatkichlari va transferrin retseptorlari kontsentratsiyasini farqlash [Matn] / F.H. Wians Jr [va boshq.] // Am. J. Klin. Patol. – 2001. – jild. 115, No 1. – B. 112-118
59. Eritropoez, eritrotsitlar va temir almashinuvining buzilishi [Matn] / tahrirlar: C. Beaumont, Ph. Beris, C. Brugnara. – ESH, 2009. – 135 b.
60. Temir tanqisligining platsenta sitokin ifodasi va homilador kalamushdagi homila o'sishiga ta'siri [Matn] / L. Gambling [va boshq.] // Biol Reprod. – 2002. – jild. 66, № 2. – P. 516-523.

61. Homiladorlikning uchinchi trimestrida temir tanqisligi anemiyasini davolashda yordamchi rekombinant inson eritropoetin va temir sulfatning samaradorligi va xavfsizligi [Matn] / L.R. Sanches-Gonsales [va boshq.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.- 2016.- Vol.205.- P.32-36. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.004.
62. Eichhorn, K.H. Tug'ilganda homila va onaning sarum-eritropoetin o'rtasidagi bog'liqlikning yo'qligi [Matn] / K.H. Eichhorn, C. Bauer, K.U. Eckardt // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.- 1993.-Jil. 50, No 1.- B. 47-52.
63. Homiladorlik davrida temir tanqisligi kamqonligini davolashda eritropoetin [Matn] /S. Sifakis [va boshq.] // Gynecol Obstet Invest. – 2001. – jild. 51, Yo‘q. 3. – P.150-156.
64. Saraton kasalligida o'simta nekrozi omili / kaxektin ishlab chiqarish uchun dalillar [Matn] / F. Balkwill [va boshq.] // Lancet. – 1987. – No 2. – B.1229-1232.
65. Feelders, R.A. Transferrin retseptorlarining tuzilishi, funktsiyasi va klinik ahamiyati [Matn] / R.A. Feelders, E.P. Kuiper-Kramer, H.G. van Eijk // Clin Chem Lab Med. – 1999. – jild. 37. – B. 1-10.
66. Homila va ona eritropoetin darajalari normal homiladorlikda [Matn] / R. Irlandiya [va boshq.] // Homila diagnostikasi. U erda. – 1992. – jild. 7. – B. 21-25.
67. Ganz, T. Hepcidin, temir metabolizmining asosiy regulyatori va yallig'lanish anemiyasining vositachisi [Matn] / T. Ganz // Qon. – 2003. – jild. 102. – B. 783-788.
68. Gisbert, J.P. Yallig'lanish ichak kasalliklarida kamqonlikni tashxislash va davolashda keng tarqalgan noto'g'ri tushunchalar [Matn] / J.P. Gisbert, F. Gomollón // Am J Gastroenterol. – 2008. – jild. 103. – B.1299-1307.
69. 1995-2011 yillar uchun gemoglobin konsentratsiyasining global, mintaqaviy va milliy tendentsiyalari va bolalar va homilador va homilador bo'lmagan ayollarda umumiy va og'ir anemiya tarqalishi: aholi vakili ma'lumotlarini tizimli tahlil qilish [Matn] / G.A. Stivens [va boshq.] // Lancet Global Health. – 2013. – jild. 1, No 1. – P. e16-e25.
70. Yaxshi, L.T. Temir tanqisligi sindromlari va temir bilan cheklangan eritropoez [Matn] / L.T. Goodnough // Transfüzyon. – 2012. – jild. 52. – B.1584-1592.

71. Xedli, K.B. Sog'lom ayollar tomonidan temirning so'rilishi na zardob, na siydik bilan bog'liq emas prohepcidin [Matn] / K.B. Xedli, L.K. Jonson, J.R. Hunt // *Am J Clin Nutr.* – 2006. – 84-jild. – B.150–155.
72. Haram, K. Homiladorlikda temir qo'shimchasi - dalillar va bahslar [Matn] / K. Haram, S.T. Nilsen, R.J. Ulvik // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2001. – jild. 80. – B. 683-688.
73. Xarris, S.A. Homiladorlik davrida buyrak kasalligisiz eritropoetin yetishmaydigan anemiyani eritropoetin bilan davolash [Matn] / S.A. Xarris, G.Jr. Payne, J.M. Putman // *Obstet Gynecol.* – 1996. – jild. 87, № 5 (Pt 2). – B. 812-814.
74. Harstad, T.V. Ferment bilan bog'liq immunoassay yordamida homiladorlikda sarum eritropoetin miqdori [Matn] / T.V. Harstad, R.A. Meyson, S.M. Kox // *Men. J. Perinatal.* – 1992. – jild. 9. – B. 233-235.
75. Gepcidin eruvchan gemojuvelin bilan bog'liq, ammo homiladorlik davrida GDF15 ko'paymaydi [Matn] / A. Finkenstedt [va boshq.] // *Qon Hujayralar Mol. Dis.* – 2012. – jild. 48. - P. 233–237.
76. Gepsidin darajasi homiladorlik davrida past bo'ladi va temir tanqisligi bo'lmagan ayollarda tug'ilish atrofida ortadi - istiqbolli kohort tadqiqoti [Matn] / K.K. Hedengran [va boshq.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* - 2016.-Vol.29, No 9.- P.1506-1508. doi: 10.3109/14767058.2015.1052396.
77. Gepsidin darajasi temir tanqisligi kamqonligi [Matn] / D.B. bilan og'iz orqali temir terapiyasiga javob bermasligini bashorat qiladi. Bregman [va boshq.] // *Am J Gematol.* – 2013. – jild. 88.– P.97-101.
78. Yallig'lanish anemiyasining taxminiy vositachisi bo'lgan gepecidin II turdagi o'tkir faza oqsilidir [Matn] / E. Nemet [va boshq.] // *Qon.* – 2003. – jild. 101. – B. 2461-2463.
79. Hepcidin: Temir kasalliklari uchun istiqbolli terapevtik maqsad tizimli ko'rib chiqish [Matn] / J. Liu [va boshq.] // *Tibbiyot.* – 2016. – jild. 95, No 14. – B. e3150. – URL: [https:// www. ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/ PMC 4998755/pdf/medi-95-e3150.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998755/pdf/medi-95-e3150.pdf))

80. Homiladorlik davrida yuqori va past gemoglobin darajasi: erta tug'ilish uchun differentsial xavflar va homiladorlik yoshi uchun kichik [Matn] / K.S. Scanlon [va boshq.] // Obstet Gynecol. – 2000. – jild. 96. – B. 741–748.
81. Horiguchi, H. Temir tanqisligining kalamushlarda eritropoetin induktsiyasini estradiol bilan bostirishga ta'siri: homiladorlik bilan bog'liq anemiya oqibatlari [Matn] / H. Horiguchi, E. Oguma, F. Kayama // Qon. – 2005. – jild. 106, № 1. – B. 67-74.
82. Huch, R. Ona va homila eritropoetin: fiziologik jihatlar va klinik ahamiyati [Matn] / R. Huch, A. Huch // Ann. Med. – 1993. – jild. 25. – B. 289-293.
83. Hytten, F. Oddiy homiladorlikdagi qon hajmining o'zgarishi [Matn] / F. Hytten // Clin Haematol. – 1985. – jild. 14. – B. 601.
84. Hytten, F. Oddiy homiladorlik davrida plazma hajmini oshirish [Matn] / F. Hytten, D. Paintin // J Obstet Gynaecol Br Hamdo'stlik. – 1963. – jild. 70. – B. 402-407.
85. Eritroferonni temir metabolizmining eritroid regulyatori sifatida aniqlash [Matn] / L. Kautz [va boshq.] // Nat Genet. – 2014. – jild. 46, No. 7. – P. 678–684.
86. Inson interferon gamma tomonidan in vitro eritropoetin ishlab chiqarishni inhiye qilish [Matn] / A.M. Vannucchi [va boshq.] // Br J Haematol. – 1994. – jild. 87, No 1. – B.18-23.
87. Interferon ildiz hujayra omili va eritropoetin retseptorlarini pasaytiradi, lekin inson eritroid koloniyalarini hosil qiluvchi hujayralardagi insulinga o'xshash o'sish omili-I retseptorlarini emas [Matn] / S. Taniguchi [va boshq.] // Qon. – 1997. – jild. 90, No 6. – S. 2244-2252.
88. Temir tanqisligi kamqonligi hali ham homilador ayollarning asosiy qotilidir [Matn] / M.N. Khaskheli [va boshq.] // Pak J Med Sci. - 2016.-Jil. 32, No 3.- P.630-634. doi: 10.12669/pjms.323.9557.
89. Germaniyada tug'ish paytida homilador ayollar namunasida temir tanqisligi keng tarqalgan [Matn] / R.L. Bergmann [va boshq.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2002. – jild. 102, № 2. – B.155 – 160.
90. Odamda temir almashinuvi [Matn] / T.H. Bothwell [va boshq.]. - Oksford, Buyuk Britaniya: Blekvell ilmiy nashrlari, 1979 yil.

91. 2800 m balandlikda yashovchi Ekvador homilador ayollaridagi temir holati: chaqaloq temir holati bilan aloqasi [Matn] / R. Yepez [va boshq.] // Int J Vitam Nutr Res. – 1987. – jild. 57, № 3. – B. 327-332.
92. Nigeriyalik onalar va ularning yangi tug'ilgan chaqaloqlarida temir holati [Matn] / H. Daouda [va boshq.] // Int J Vitam Nutr Res. – 1991. – jild. 61, № 1. – B. 46 – 50.
93. Irvin, J.J. Bolalarda kamqonlik [Matn] / J.J. Irvin, J.T. Kirchner // Am Fam shifokori. – 2001. – jild. 64. – B. 1379-1386.
94. Homiladorlikdagi yallig'lanishga qarshi sitokinlar, gepsidin va anemiya o'rtasida bog'liqlik bormi? [Matn] / V.G. Demixov [va boshq.] // Gematologiya yilnomalari. – 2006. – jild.85, № 9. - P.648.
95. Jarvik, J.G. Tadqiqot doirasi [Matn] / J.G. Jarvik // AJR Am. J. Rentgenol. – 2001. – jild. 176, No 4. – B. 873-878.
96. Karimi, M. Janubiy Eronning homilador ayollarida temir tanqisligi kamqonligining tarqalishini baholash, sarum ferritin bilan [Matn] / M. Karimi, R. Kadivar, H. Yarmohammadi // Med Sci Monit. – 2002. – jild. 8, No 7. – P. CR 488-492.
97. Katodritou, E. Surunkali kasallik anemiyasining patogenezi va davolashdagi so'nggi yutuqlar [Matn] / E. Katodritou, J. Christakis // Haema. – 2006. – jild. 9, № 1. – P.45-55.
98. King, A. Odam bachadonining granüler limfotsitlarining boshlanishi, tabiati va funksiyasi [Matn] / A. King, Y.V. Loke // Immunol Bugun. – 1991. – 12-jild. – B. 432-435.
99. Krafft, A. Selektiv rekombinant inson eritropoetin homilador og'ir anemiyasi bo'lgan yoki temirga javob bermaydigan bemorlarda Saxaroza yolg'iz [Matn] / A. Krafft, G. Bencaiova, Ch. Breymann // Homila diagnostikasi Ther. – 2009. – jild. 25. – B. 239–245.
100. Krantz S.B. Surunkali kasallik anemiyasining patogenezi va davolash / S.B. Krantz // Am J Med Sci. – 1994. – jild. 307. – B. 353.
101. Krantz, S.B. Eritropoetin va surunkali kasallik anemiyasi [Matn] / S.B. Krantz // Nefrol dial transplantatsiyasi. – 1995. – jild. 10 (2-ilova). – 10-bet.

102. Homiladorlikdagi temir holatini laboratoriya baholash [Matn] / T. Walsh [va boshq.] // Clin Chem Lab Med. – 2011. – jild. 49. – B. 1225–1230.
103. Past gemoglobin darajasi tug'ruqdan keyingi depressiya uchun xavf omilidir [Matn] / E.J. Korvin [va boshq.] // J Nutr. – 2003. – jild. 133, No 12. – B. 4139-4142.
104. Linch, S.R. O'smirlik davrida temir qo'shimchasining homiladorlikdagi temir holatiga potentsial ta'siri [Matn] / S.R. Linch // J. Nutr. – 2000. – jild. 130. – B. 448S-451S.
105. Mamus, S.V. In vitroda gamma-interferon bilan normal inson eritropoezini bostirish. Monotsitlar va T-limfotsitlarning roli [Matn] / S.V. Mamus, S. Bek-Shryoder, E.D. Zanjoni // J Clin Invest. – 1985. – jild. 75, Yo'q. 5. – P.1496-1503.
106. Massot, C. Belgiyada homiladorlik davrida temir tanqisligi kamqonligi bo'yicha so'rov: Monsdagi muntazam shifoxona laboratoriya ma'lumotlarini tahlil qilish [Matn] / C. Massot, J. Vanderpas // Acta Clin Belg. – 2003. – jild. 58, No 3. – B. 169-177.
107. Onalik anemiyasi va erta tug'ilish : a istiqbolli kohort tadqiqoti [Matn] / Q. Zhang [va boshq.] // Xalqaro epidemiologiya jurnali. – 2009. – jild. 38. – B. 1380–1389.
108. Ona gemoglobin va erta tug'ilish [Matn] / M. Arafa [va boshq.] // East Mediterr Health J. – 1998. – No 4. – P. 480–486.
109. Onaning zardobida gepsidin past bo'ladi va shnur qonidagi temir holatiga bog'liq emas [Matn] / M. Rehu [va boshq.] // Eur J Haematol. – 2010. – jild. 85. – B. 345–352.
110. Demak, R.T. Jr. Surunkali kasallikning anemiya patogenezini tushunishdagi taraqqiyot [Matn] / R.T. Ma'nosi Jr., S.E. Krantz // Qon. – 1992. – jild. 80, Yo'q. 7. – P.1639-1647.
111. Romatoid artritda anemiya mexanizmi: anemiya bilan og'rigan bemorlarda interleykin-1 beta kontsentratsiyasining oshishi va interleykin 1 vositachiligida normal eritropoezning bostirilishi va inson eritroleykemiya (HEL) hujayralari in vitro proliferatsiyasi [Matn] / C.P.J. Maury [va boshq.] // Ann Rheum Dis. – 1988. – jild. 47. – B. 972-978.

112. Milman, N. Homiladorlik va tug'ruqdan keyingi davrda temir tanqisligi va kamqonlikni davolashda muntazam amaliyot [Matn] / N. Milman, D. Mitchell, D. Mansur // XX FIGO Jahon Ginekologiya va Akusherlik Kongressi (2012 yil 7-12 oktyabr, Rim) , Italiya). – Rim, Italiya, 2012. – Poster taqdimoti.
113. Inson gepatomasi madaniyatida va izolyatsiya qilingan kalamush buyraklarida eritropoietin ishlab chiqarishni inhibe qiluvchi monokinlar [Matn] / W. Jelkmann [va boshq.] // Life Sci. – 1992. – jild. 50. – B. 301-308.
114. Mukundan, H. 17-Estradiol eritropoetin gen ifodasining gipoksik induksiyasini kamaytiradi [Matn] / H. Mukundan, T. Resta, A. Kanagy // Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol. – 2002. – jild. 283. – P. R496-R504.
115. Nakas, C.T. Youden indeksini umumlashtirishdan foydalangan holda uch toifali tasniflash muammolarida aniqlik va kesish nuqtasini tanlash [Matn] / C.T. Nakas, T.A. Alonzo, C.T. Yiannoutsos // Stat. Med.– 2010. – Vol. 29, Yo'q. 28. – P.2946-2955.
116. Pirani, B.B.K. Plazma hajmi normal birinchi homiladorlikda [Matn] / B.B.K. Pirani// J. Obstet. Ginekol. Br. Umumiy. – 1973. – jild. 80. – P. 884.
117. sarum transferrin retseptorlari va eritropoetin o'lchovlari asosida eritropoezning miqdoriy bahosi va anemiyaning funktsional tasnifi [Matn] / Y. Beguin [va boshq.] // Qon. – 1993. – jild. 81. – B.1067-1076.
118. Homiladorlik anemiyani davolashda rekombinant inson eritropoetin va parenteral temir: a pilot tadqiqot [Matn] / C. Breymann [va boshq.] // J Perinat Med. – 1995. – jild. 23. – B. 89-98.
119. Shanxayda, Xitoyda homiladorlikning turli vaqtlarida o'lchangan gemoglobinning erta tug'ilish va kam vazn bilan bog'liqligi [Matn] / L.M. Chjou [va boshq.] // Am J Epidemiol. – 1998. – jild. 148. – B. 998–1006.
120. Sasaki, R. Eritropoetinning pleiotropik funktsiyalari [Matn] / R. Sasaki // Intern Med. – 2003. – jild. 42, No 2. – B. 142-149.
121. Schneider, H. Eritropoetin uchun odam yo'ldoshining o'tkazuvchanligi yo'qligi [Matn] /H. Schneider, A. Malek // J Perinat Med.- 1995.-jild. 23, Yo'q. 1-2.- P.71-76.

122. Scholl, T.O. Anemiya, temir va homiladorlik natijasi [Matn] / T.O. Scholl, T. Reilly // J Nutr. – 2000. – jild. 130. – B. 443S-447S.
123. Scholl, T.O. Homiladorlik davrida temir holati: ona va chaqaloq uchun sharoit yaratish [Matn] / T.O. Scholl // Am. J. Klin. Nutr. – 2005. – jild. 81, № 5. – P.1218S – 1222S.
124. Scholl, T.O. Onaning temir holati: homila o'sishi, homiladorlik davomiyligi va yangi tug'ilgan chaqaloqning temir moddasi bilan bog'liqligi [Matn] / T.O. Scholl // Nutr Rev. – 2011. – jild. 69 (1-ilova) . – P. S23-S29.
125. Sog'lom va kamqon homilador ayollarda eritropoetinning sarum konsentratsiyasi [Matn] / S. Riikonen [va boshq.] // Scand. J. Klin. Laboratoriya. Invest. – 1994. – jild. 54. – B. 653- 657.
126. Sarum ferritin sifatida o'lchovi temir homiladorlik davrida [Matn] / I. Puolakka [va boshq.]
//Acta Obstet Gynec Scand. - 1980. - jild. 95 (Qo'shimcha). - P.43-51.
127. Homiladorlik davrida va erta tug'ruqdan keyingi davrda sarum immunoreaktiv eritropoetin [Matn] / Y. Beguin [va boshq.] // Br. J. Gematol. – 1990. – jild. 76. – B. 545- 549.
128. Tug'ilgandan keyin 3 kun o'tgach, ona gepsidin zardobida tug'ilish paytida o'lchanganlarga nisbatan yuqoriroqdir [Matn] / B. Gyarmati [va boshq.] // J. Obstet. Ginekol. Res. – 2011. – jild. 37. – B. 1620–1624.
129. Sarum progepsidin konsentratsiyasi: sog'lom erkaklarda temirning so'rilishi bilan bog'liqlik yo'q; va HFE mutatsiyasiga ega bo'lgan erkaklarda, flebotomiya bilan davolanayotgan irsiy gemokromatozli bemorlarda yoki homilador ayollarda temir holati bilan aloqasi yo'q [Matn] / M.A. Roe [va boshq.] // Br J Nutr. – 2007. – jild. 97, No 3. – B. 544–549.
130. Sarum transferrin retseptorlari: homiladorlikda temir tanqisligining o'ziga xos belgisi [Matn] / A. Akesson [va boshq.] // Am J Clin Nutr. – 1998. – jild. 68. – B.1241–1246.
131. Sifakis, S. Homiladorlikdagi anemiya [Matn] / S. Sifakis, G. Pharmakides // Anne N Y Acad Sci. – 2000. – jild. 900. – B. 125-136.

132. Skikne, B.S. Sarum transferrin retseptorlari: to'qimalarda temir tanqisligining miqdoriy o'lchovi [Matn] / B.S. Skikne, C.H. Gullar, J.D. Oshpaz // Qon. – 1990. – jild. 75. -

P. 1870–1876.

133. Starkey, P.M. Inson populyatsiyalaridagi hujayralar erta homiladorlik desiduasi: oqim sitometriyasi yordamida yirik donador limfotsitlarning tavsifi va izolyatsiyasi [Matn] /

P.M. Starkey, I.L. Sargent, C.W.G. Redman // Immunologiya. – 1988. – jild. 65. – P. 129-134.

134. Anemiya paytida geptsidinni bostirish eritropoetik faollikni talab qiladi [Matn] / M. Pak [va boshq.] // Qon. – 2006. – jild. 108. – B. 3730-3735.

135. Homiladorlikda temirni tartibga soluvchi gepsidin gormoni kamayadi: istiqbolli uzunlamasına tadqiqot [Matn] / S. Van Santen [va boshq.] // Klin. Kimyo. Laboratoriya. Med. – 2013. – jild. 51. – B.1395–1401.

136. Tomas, Ch. Surunkali kasallik anemiyasi: patofiziologiya va laboratoriya diagnostikasi [Matn] / Ch. Tomas, L. Tomas // Laboratoriya. Gematol. – 2005. – jild. 11. – P. 14–23.

137. Tomas, S. Funktsional temir tanqisligi diagnostikasida biokimyoviy belgilar va gematologik ko'rsatkichlar [Matn] / S. Tomas, L. Tomas // Klinik kimyo. – 2002. – jild. 48, No 7. – S. 1066-1076.

138. LPS bilan in'ektsiya qilingan odamlarda gepsidin, sarum temir va plazma sitokin darajasini vaqt-kurs tahlili [Matn] / E. Kemna [va boshq.] // Qon. – 2005. – 106-jild. – P.1864–1866.

139. Trivedi, S.S. Homiladorlikda kamqonlik [Matn] / S.S. Trivedi, M. Puri. - Yangi Dehli: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2008. - 206 p.

140. Waters, H.M. Eritropoezni baholashga tizimli yondashuv [Matn] /

H.M. Waters, L.N. Seal // Clin. Laboratoriya. Haem. – 2001. - jild. 23. - P.271-283.

141. Weinstein, S. Diagnostik testlarni klinik baholash [Matn] / S. Weinstein, N.A. Obuchovski, M.L. Liber // AJR Am. J. Rentgenol. – 2005. – jild. 184, No 1. – 14-bet. 19.

142. Widness, J.A. T. Eritropoetin transplacental o'tish-hayvonlarni o'rganishni ko'rib chiqish [Matn] / J.A. Kenglik, R.L. Shmidt, S. Soyer // J Perinat Med.- 1995.-Jil.23, No.1-2.- P.61-70.
143. Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti. Barcha strategiyalar uchun sog'liqni saqlashni amalga oshirishning uchinchi baholash hisoboti - Janubi-Sharqiy Osiyo mintaqasi [Matn]. – Yangi Dehli: JSSTning Janubi-Sharqiy Osiyo mintaqaviy byurosi, 1997 yil.
144. Jahon Sog'liqni saqlash tashkiloti. Anemiyaning butun dunyo bo'ylab tarqalishi: hisobot 1993-2005: JSST anemiya bo'yicha global ma'lumotlar bazasi [Matn]. – Jeneva: Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti, 2008. – URL: [http:// whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf)
145. Worwood, M. Temir holatini laboratoriya baholash - yangilanish [Matn] / M. Worwood // Clinica Chimica Acta. – 1997. – jild. 259. – B. 3-23.
146. Youden, W.J. Diagnostik testlarni baholash indeksi [Matn] / W.J. Youden // Saraton. – 1950. – jild. 3, No 1. – B. 32-35.