

УДК 616.15-07:618.3-06

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114844>

Анемия воспаления — предиктор развития послеоперационной инфекции в акушерстве

Н.А. Коробков^{1,2}, Н.В. Бакулина¹, Н.С. Лодягина²¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;² ООО «Многопрофильная клиника Сестрорецкая», Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. В настоящее время в литературе представлено недостаточно работ по изучению ассоциации послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений с анемией воспаления, несомненно вносящей вклад в риск реализации послеродовой инфекции и тяжесть ее течения.

Цель исследования — оценить распространенность анемии воспаления у беременных, определить ее прогностическое значение как независимого предиктора развития эндометрита после кесарева сечения.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование историй болезни и данных первичной медицинской документации 648 пациенток, родоразрешенных путем кесарева сечения, из них 406 — с диагнозом «эндометрит после кесарева сечения» и 242 — с физиологическим течением послеоперационного периода. Анемию при беременности диагностировали при снижении концентрации гемоглобина до значений менее 110 г/л в I триместре и менее 105 г/л — во II и III триместрах. Истинный (первичный) дефицит железа определяли по уровню сывороточного ферритина. Анемию воспаления диагностировали после исключения железодефицитного состояния при наличии документально подтвержденных признаков воспалительного процесса (хронических заболеваний) и в соответствии с международными гематологическими критериями, таким как нормохромная нормоцитарная анемия, норма- или гиперферритинемия (уровень сывороточного ферритина более 30 мкг/л), гипотрансферринемия (уровень трансферрина менее 2 г/л) и уровень С-реактивного белка в крови более 6 мг/л.

Результаты. К наиболее значимым предикторам развития эндометрита может быть отнесена анемия воспаления. Значение отношения шансов для этого фактора составило 4,12 (95 % доверительный интервал 1,28–6,19; $p < 0,001$). Исследование также показало, что значимыми факторами развития эндометрита после кесарева сечения являются ожирение (отношение шансов 3,45; 95 % доверительный интервал 1,14–5,11; $p = 0,005$), бессимптомная бактериурия (отношение шансов 3,68; 95 % доверительный интервал 1,31–4,94; $p < 0,001$), нарушения углеводного обмена (отношение шансов 2,84; 95 % доверительный интервал 1,54–3,52; $p = 0,012$) и артериальная гипертензия (отношение шансов 2,14; 95 % доверительный интервал 1,12–4,04; $p = 0,032$).

Заключение. Распространенность анемии воспаления при беременности составляет 2,1 % (заболевание отмечено у каждой 20-й пациентки с диагностированным анемическим синдромом). Анемия воспаления осложняет течение беременности в 5,5 раз чаще у рожениц с эндометритом после кесарева сечения (в 27,4 против 4,9 % случаев; $\chi^2 = 52,1$; $p < 0,001$), чем у женщин с физиологическим течением послеродового периода, что позволяет отнести ее к значимым предикторам развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений.

Ключевые слова: анемия воспаления; эндометрит после кесарева сечения; оценка рисков; коморбидность.

Как цитировать:

Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Лодягина Н.С. Анемия воспаления — предиктор развития послеоперационной инфекции в акушерстве // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14. № 4. С. 53–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114844>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114844>

Anemia of inflammation is a predictor of the progression of postoperative infection in obstetrics

Nikolai A. Korobkov^{1,2}, Natalia V. Bakulina¹, Natalia S. Lodyagina²¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;² Multiprofile Clinic Sestroretskaya, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: There is an insufficient number of studies studying the association of postpartum infectious and inflammatory complications with anemia of inflammation, which undoubtedly contributes to the risk of postpartum infection and the severity of its course.

AIM: To assess the prevalence of anemia of inflammation in pregnant women, to determine its prognostic value as an independent predictor of the progression of endometritis after caesarean section.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study of case histories and data from primary medical records of 648 puerperas delivered by caesarean section has been carried out. 406 of the patients have been diagnosed with endometritis after caesarean section and 242 — with a physiological course of the postoperative period. Anemia during pregnancy has been diagnosed with a decrease in hemoglobin <110 g/l (in the first trimester) and <105 g/l (in the second and third trimesters). Primary iron deficiency was determined by the level of serum ferritin. Anemia of inflammation has been diagnosed after exclusion of iron deficiency in the presence of documented signs of an inflammatory process (chronic diseases) and in accordance with the international hematological criteria: normochromic normocytic anemia, normo-/hyperferritinemia (serum ferritin >30 µg/l), hypotransferrinemia (transferrin <2 g/l) and the level of C-reactive protein in the blood (> 6 mg/l).

RESULTS: Anemia of inflammation can be attributed to the most significant predictors of the development of endometritis. The odds ratio for this factor was 4.12 (95% confidence interval 1.28–6.19; $p < 0.001$). The study has also shown that significant factors in the development of endometritis after caesarean section are obesity (odds ratio 3.45; 95% confidence interval 1.14–5.11; $p = 0.005$), asymptomatic bacteriuria (odds ratio 3.68; 95% confidence interval 1.31–4.94; $p < 0.001$), carbohydrate metabolism disorders (odds ratio 2.84; 95% confidence interval 1.54–3.52; $p = 0.012$) and arterial hypertension (odds ratio 2.14; 95% confidence interval 1.12–4.04; $p = 0.032$).

CONCLUSIONS: The prevalence of anemia of inflammation in pregnancy is 2.1%. Anemia of inflammation complicates the course of pregnancy 5.5 times more often in puerperas with endometritis after caesarean section (27.4 vs. 4.9%; $\chi^2 = 52.1$; $p < 0.001$), which makes it possible to classify it as a significant predictor of the development of postoperative infectious and inflammatory complications.

Keywords: anemia of inflammation; endometritis following caesarean section; risk assessment; comorbidity.

To cite this article:

Korobkov NA, Bakulina NV, Lodyagina NS. Anemia of inflammation is a predictor of the progression of postoperative infection in obstetrics. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022;14(4):53–61. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov114844>

ОБОСНОВАНИЕ

Анемия часто осложняет течение гестации, связана со снижением качества жизни и, являясь преморбидным состоянием, предшествует или способствует развитию заболеваемости у беременных и рожениц. При беременности анемия несет негативные последствия как для матери, так и для плода, включая низкий вес при рождении, недоношенность, перинатальную смертность, снижение толерантности к кровопотере и повышенный риск материнских инфекций [1]. Этиология анемии многофакторная, но основной причиной этого осложнения выступает дефицит железа. Беременные подвергаются дополнительному риску анемии из-за высокой потребности плода в железе и интранатальной кровопотери.

При беременности распространена и нежелезодефицитная анемия, часто обусловленная острыми или хроническими воспалительными заболеваниями [анемия воспаления (АВ), или инфект-анемия] и дефицитом витаминов, таких как B_{12} и фолиевая кислота. Считается, что в некоторых условиях частота АВ достигает 20 % [2, 3]. Распространенность АВ у беременных является актуальным вопросом, но на сегодняшний день мало данных, позволяющих судить о ее истинной частоте.

Персистирующее воспаление при длительном инфекционном, воспалительном или аутоиммунном процессах может способствовать вариативности уровня гемоглобина, снижению эффективности неоправданно назначенной противоанемической терапии и переполнения депо железом [4]. Опасения по поводу перегрузки железом при АВ в значительной степени связаны с возможностью реакций свободного железа, приводящих к повреждению клеточных структур от окислительного стресса, повышенному отложению железа в паренхиматозных органах и увеличению риска инфекций [5].

АВ — окончательно не классифицированная патология, и на сегодняшний день этим термином названа большая группа гетерогенных заболеваний [6]:

- анемия воспаления (анемия потребления вследствие воспалительных причин);
- анемия хронического заболевания (включая инфекции, аутоиммунные и метаболические заболевания, патологии печени и почек, рак и другие нозологии, сопровождающиеся длительной иммунной активацией) [4];
- анемия вследствие рестрикции гемопозеза [7];
- комбинированная анемия (сочетание истинного дефицита железа с его депонированием при АВ).

В основе генеза АВ лежит влияние воспалительных цитокинов на продукцию/активность эритропоэтина и гепсидин-опосредованная секвестрация железа в ретикулоэндотелиальной системе под влиянием интерлейкина 6 и 1, активина В, интерферона γ , фактора некроза опухоли α [8, 9]. При этом нарушения гомеостаза железа определяются не абсолютным дефицитом, а делокализацией этого компонента, характеризующейся его избытком в паренхи-

матозных органах и недостатком в крови. В исследованиях на модельных организмах также рассмотрена версия подавления эритроидного роста непосредственно в костном мозге под влиянием интерлейкина 1, фактора некроза опухоли α и ряда интерферонов без каких-либо данных за рестрикцию сывороточного и депонированного железа [7].

Гепсидин (наиболее активный медиатор АВ) и ферритин (индикатор запасов железа) являются острофазовыми белками [10]. Воспаление повышает уровень ферритина и гепсидина независимо от уровня железа, что снижает их прогностическую значимость и уменьшает доступность железа. Следовательно, без поправки на воспаление распространенность абсолютного дефицита железа и АВ явно недооценены.

Спектр заболеваний, при которых воспаление считают способствующим развитию анемии, за последние годы значительно расширился. Основными факторами, определяющими тяжесть АВ, являются [4, 8]:

- синдром системного воспалительного ответа, септические состояния;
- инфекционные заболевания, в том числе гемоконтактные (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция) и герпесвирусные инфекции;
- воспалительные заболевания;
- аутоиммунная патология;
- почечная и печеночная патологии;
- метаболические заболевания (ожирение, нарушения углеводного обмена), ассоциированные с метавоспалением;
- прием гормонов щитовидной железы, антитромботическая терапия;
- повторные диагностические заборы крови.

В настоящее время хорошо изучена связь железодефицитной анемии (ЖДА) с неблагоприятными исходами родов [1, 11], но по-прежнему остается мало освещенным вклад АВ в развитие послеродовых осложнений. Есть единичные работы, подчеркивающие ассоциацию послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений с АВ, несомненно вносящую вклад в риск реализации послеродовой инфекции и тяжесть ее течения. Настоящее исследование направлено на изучение возникновения послеродовой (послеоперационной) инфекции путем анализа информативности ее предикторов для последующего формирования рекомендаций по ее клинической диагностике, лечению и профилактике.

Цель исследования — оценить распространенность АВ у беременных, определить ее прогностическое значение как независимого предиктора развития эндометрита после кесарева сечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование историй болезни и данных первичной медицинской документации 648 пациенток, родоразрешенных путем кесарева

сечения, из них 406 — с диагнозом «эндометрит после кесарева сечения» (основная группа) и 242 — с физиологическим течением послеоперационного периода (контрольная группа).

Критерий включения в исследование: стандартное эпидемиологическое определение случая эндометрита после кесарева сечения [12]. Критерий невключения в исследование: отсутствие возможности дополнительной экспертизы первичной медицинской документации (копий, выписок), историй болезни, амбулаторной и обменной карт. Все пациентки, включенные в исследование, при выявлении анемии получили консультацию гематолога и дополнительное лабораторное обследование.

Анимию при беременности диагностировали при снижении концентрации гемоглобина до значений менее 110 г/л в I триместре и менее 105 г/л во II и III триместрах согласно национальным и международным клиническим рекомендациям [13]. Дефицит железа традиционно определяли по уровню сывороточного ферритина. При пороговом значении 30 мкг/л концентрация ферритина в крови является достаточно чувствительным маркером истинного (первичного) дефицита железа в организме [8]. Однако на концентрацию ферритина в сыворотке крови часто влияет наличие хронического воспаления или инфекции, что может привести к недооценке распространенности истинного дефицита железа. Не вызывал сомнений диагноз «анемия воспаления» при уровне ферритина выше 100 мкг/л. Для улучшения аналитической достоверности в настоящем исследовании применен альтернативный способ определения дефицита железа — использование более высокого порогового значения ферритина: не более 15 мкг/л, если воспаление отсутствует (уровень С-реактивного белка не более 6,0 мг/л), и менее 30 мкг/л, если присутствует воспаление (уровень С-реактивного белка более 6,0 мг/л) [14]. Указанная методика позволяет более точно оценить истинную распространенность первичного дефицита железа и выявить АВ.

АВ (в том числе анемию хронического заболевания) определяли после исключения железодефицитного состояния при наличии документально подтвержденных клинико-лабораторных признаков текущего или разрешенного воспалительного процесса (хронических заболеваний) и в соответствии с международными гематологическими критериями [6], такими как нормохромная нормоцитарная анемия, норма- или гиперферритинемия (уровень сывороточного ферритина более 30 мкг/л) и гипотрансферринемия (уровень трансферрина менее 2 г/л). Если значения ферритина и/или насыщения трансферрина железом исключали абсолютный дефицит железа и были очевидны признаки воспаления (уровень С-реактивного белка в крови более 6 мг/л), диагностировали АВ.

В ряде случаев при наличии показаний со стороны сопутствующей экстрагенитальной патологии применяли дополнительные клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования. Информацию о коморбидном

статусе пациентки получали путем ретроспективного анализа данных из различных форм первичной медицинской документации, выписных эпикризов, результатов клинико-лабораторного обследования и консультаций профильных специалистов.

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ STATISTICA для Windows 10. Методы описательной статистики включали расчет частот наблюдаемых признаков в группах пациенток, анализ межгрупповых различий по этим показателям проводили с использованием критерия χ^2 . Проведен также многофакторный логистический регрессионный анализ с расчетом отношения шансов (ОШ) развития эндометрита у пациенток соответствующих групп (с наличием или отсутствием проверяемого признака) с 95 % доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы приняли равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке соматического статуса пациенток, включенных в исследование, обращает на себя внимание наличие у родильниц с эндометритом высокой частоты выявленных первичных и вторичных экстрагенитальных заболеваний — в 52,7 % (214/406) и 54,9 % (223/406) случаев соответственно (табл. 1).

Количество здоровых родильниц (безотягощенного преморбидного фона) в основной группе было достоверно меньше, чем в группе контроля, и составило 76/406 (18,7 %) и 151/242 (62,4 %) соответственно ($p < 0,05$). Частота диагностирования анемического синдрома в основной группе была достоверно больше, чем в группе контроля — 62,1 % (252/406) и 40,1 % (97/242) соответственно ($p < 0,05$). По генезу анемии при беременности в исследуемых группах были различия (рисунок).

В контрольной группе в подавляющем большинстве случаев диагностирована ЖДА (у 91,8 % [89/97] пациенток), из них развившаяся при гестации «анемия беременных» выявлена у 82,5 % (80/97), а «анемия у беременных» (микроцитарная гипохромная анемия вследствие хронической кровопотери, существовавшая до наступления беременности) — у 9,3 % (9/97).

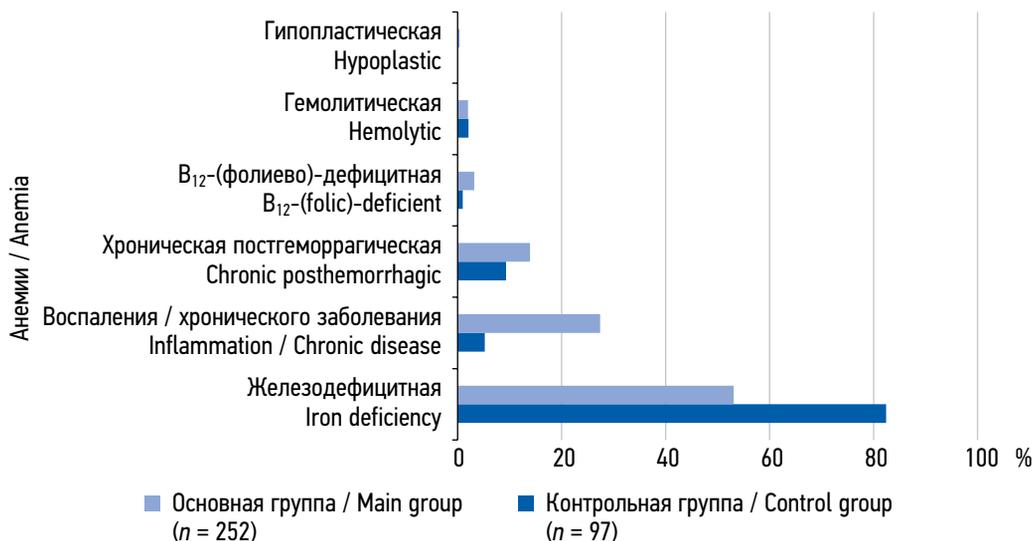
У пациенток основной группы ЖДА диагностирована в 67,0 % (169/252) случаев: гестационная — у 53,1 % (134/252), существующая до беременности — у 13,9 % (35/252). Таким образом, доля нежелезодефицитной анемии была значимо больше в основной группе, чем в контрольной, и составила 32,9 % (83/252) и 8,3 % (8/97) соответственно ($p < 0,05$).

Как видно из табл. 1, по частоте диагностики ЖДА группы родильниц достоверно не различались, тогда как нежелезодефицитная анемия отмечена в основной группе в 6 раз чаще, чем в контрольной ($p < 0,001$). Общая частота диагностики анемий также была статистически значимо выше у пациенток основной группы.

Таблица 1. Характеристика основной коморбидной патологии у обследованных рожильниц**Table 1.** Characteristics of the main comorbid pathology in the examined patients

Коморбидная патология	Контрольная группа (n = 242), n (%)	Основная группа (n = 406), n (%)	Статистическая значимость
Анемии (всего):	97 (40,1)	252 (62,1)*	$p = 0,001$
• железодефицитная	89 (36,8)	169 (41,6)	$p = 0,223$
• воспаления/хронического заболевания	5 (2,1)	69 (17,0)*	$p = 0,014$
• другие	3 (1,2)	14 (3,4)	$p = 0,089$
Патология щитовидной железы	55 (22,7)	97 (23,9)	$p = 0,321$
Ожирение	30 (12,4)	87 (21,4)*	$p = 0,004$
Нарушения углеводного обмена	22 (9,1)	83 (20,4)*	$p < 0,001$
Бессимптомная бактериурия	15 (6,2)	85 (20,9)*	$p < 0,001$
Артериальная гипертензия	15 (6,2)	66 (16,3)*	$p < 0,001$
Тубулоинтерстициальные болезни почек	17 (7,0)	60 (14,8)*	$p = 0,024$
Острый бронхит (ларинготрахеит)	9 (3,7)	48 (11,8)*	$p < 0,001$
Ревматические заболевания	5 (2,1)	23 (5,7)*	$p = 0,030$
Дислипидемии	3 (1,2)	27 (6,7)*	$p = 0,002$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастрит	11 (4,5)	17 (4,2)	$p = 0,829$
Врожденные аномалии сердца	8 (3,3)	18 (4,4)	$p = 0,480$
Дисплазии соединительной ткани	5 (2,1)	15 (3,7)	$p = 0,247$
Пневмония	3 (1,2)	12 (3,0)	$p = 0,160$
Хронический запор	3 (1,2)	9 (2,2)	$p = 0,373$
Хронический гломерулонефрит	4 (1,7)	9 (2,2)	$p = 0,621$
Язвенная болезнь	2 (0,8)	8 (2,0)	$p = 0,254$
Хронический бронхит	1 (0,4)	5 (1,2)	$p = 0,293$

* различия статистически значимы ($p < 0,05$) по критерию χ^2 .

**Рисунок.** Структура анемий различного генеза у обследованных пациенток с анемическим синдромом**Figure.** Structure of anemia of various origins in the examined patients with anemic syndrome

При сравнительном анализе структуры генеза анемий между группами выявлен ряд различий. У рожильниц, больных эндометритом, беременность возникла на фоне ЖДА в 9,3 % (9/97) случаев, а в контрольной группе — в 13,9 % (35/252) ($\chi^2 = 1,35$; $p = 0,246$). С учетом поправки на воспаление (высокого порогового значения ферритина и наличия биомаркеров воспаления) оценена истинная распространенность АВ и абсолютного дефицита железа

в разных когортах обследованных пациенток. В основной группе АВ диагностировали в 5 раз чаще, чем в контрольной — у 27,4 % (69/252) против 5,2 % (5/97) пациенток ($\chi^2 = 20,7$; $p < 0,001$).

АВ отличало отсутствие эффекта от ферротерапии и улучшение гематологических показателей при успешном лечении основного заболевания. У всех пациенток с АВ отмечали легкую степень тяжести анемического синдрома

Таблица 2. Результаты многомерного регрессионного анализа (факторы риска развития эндометрита)**Table 2.** Results of multivariate regression analysis (risk factors for endometritis)

Заболевание или патологическое состояние	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)	Статистическая значимость
Анемия воспаления	4,12 (1,28–6,19)	$p < 0,001$
Ожирение	3,45 (1,14–5,11)	$p = 0,005$
Бессимптомная бактериурия	3,68 (1,31–4,94)	$p < 0,001$
Нарушения углеводного обмена	2,84 (1,54–3,52)	$p = 0,012$
Артериальная гипертензия	2,14 (1,12–4,04)	$p = 0,032$

(концентрацию гемоглобина более 90 г/л). АВ не достигала тяжести, наблюдаемой при истинной ЖДА.

Полученные результаты позволяют предположить, что распространенность воспаления обусловлена высокой коморбидностью пациенток с эндометритом. В основной группе каждой 3-й пациентке (35,5 %, 144/406) при беременности с сопутствующей коморбидной патологией назначали курс системной антимикробной химиотерапии. В абсолютном большинстве (97,9 % [141/144]) случаев беременные получали антибиотики при инфекции мочевыводящих (68,1 % [98/141]) или нижних дыхательных путей (29,9 % [43/141]).

Диагностически непростой задачей при ЖДА было выявление пациенток с сопутствующим дефицитом железа за счет его секвестрации при АВ (АВ/ЖДА), поскольку они нуждаются в специфической оценке истинных запасов железа, источника его потери и стратегии лечения. АВ и ЖДА показали общее снижение концентрации циркулирующего железа и снижение доли железа, связанной с трансферрином. Однако пациенток с АВ/ЖДА отличали повышенные значения маркеров воспаления и сниженная чувствительность к препаратам железа.

По данным настоящего исследования, у каждой 3-й пациентки (у 30,4 %, 21/69 женщин) основной группы с АВ дополнительно диагностирован истинный дефицит железа, в основном связанный с ростом плода и прогрессированием гемодилюции (защитного механизма для толерантности к интранатальной кровопотере). Беременные с АВ и хроническими воспалительными заболеваниями особенно подвержены риску усугубления тяжести анемии из-за присоединения ЖДА, поскольку растущий плод требует дополнительного объема железа. В когорте пациенток с АВ/ЖДА без поправки на воспаление анемия (более высокое пороговое значение ферритина и исследование маркеров воспаления) обычно трактуется как ЖДА, что затрудняет оценку истинной распространенности АВ.

Симптомы и признаки ЖДА и АВ схожи и включают утомляемость, слабость и снижение толерантности к физической нагрузке. В отличие от признаков ЖДА, связанные с анемией симптомы при АВ часто соотносили с основным заболеванием, что было одной из причин, по которой АВ не лечили специально.

Анализ различий в соматическом статусе между исследуемыми группами позволил оценить его значимость

в развитии эндометрита после кесарева сечения. Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, к наиболее значимым предикторам развития эндометрита может быть отнесена АВ (ОШ 4,12; ДИ 1,28–6,19; $p < 0,001$). Исследование также показало, что значимыми факторами развития эндометрита после кесарева сечения являются ожирение (ОШ 3,45; 95 % ДИ 1,14–5,11, $p = 0,005$), бессимптомная бактериурия (ОШ 3,68; 95 % ДИ 1,31–4,94, $p < 0,001$), нарушения углеводного обмена (ОШ 2,84; 95 % ДИ 1,54–3,52; $p = 0,012$) и артериальная гипертензия (ОШ 2,14; 95 % ДИ 1,12–4,04, $p = 0,032$).

Основным подходом к терапии АВ у беременных остается лечение основного воспалительного заболевания, с течением времени приводящее к нормализации уровня гемоглобина при отсутствии конкурирующих патологий, таких как дефицит витаминов, истинный дефицит железа, патологии печени и почек.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подавляющее большинство выявленных анемий (ЖДА, АВ/хронического заболевания, мегалобластные, гипопластические) у обследованных пациенток были обусловлены нарушением продукции эритроцитов. Другие виды анемии (гемолитическая — болезнь Минковского – Шоффара и постгеморрагическая) составили менее 5 %.

Наиболее часто в группах диагностирована ЖДА, однако доля истинного дефицита железа в основной группе была достоверно меньше, чем в контрольной. Распространенность нежелезодефицитной анемии при беременности у пациенток с эндометритом после кесарева сечения была в 4 раза выше, чем у пациенток с физиологическим течением послеродового (послеоперационного) периода.

Настоящее исследование выявило неожиданно высокую частоту АВ/хронического заболевания, обнаруженной у 17,0 % (69/406) женщин основной группы (то есть у каждой 4-й [27,4 %, 69/252] пациентки с диагностированной при беременности анемией). Частота АВ у пациенток контрольной группы составила 2,1 % (5/242) (АВ отмечена у каждой 20-й [5,2 %, 5/97] пациентки с анемией при беременности) и соответствовала популяционной [8]. Высокая

распространенность при беременности повышенных воспалительных биомаркеров (уровней С-реактивного белка в крови более 6 мг/л или прокальцитонина более 2 нг/мл) обусловлена высокой частотой коморбидных патологий у пациенток основной группы, таких как бессимптомная бактериурия, пиелонефрит, ларингит, трахеобронхит и пневмония, что потребовало назначения антибиотиков. Сохраняющаяся АВ после клинического выздоровления от перечисленных инфекционно-воспалительных заболеваний может указывать на выраженные системные нарушения и субклинический воспалительный процесс, повышающие риск развития инфекционных осложнений после родоразрешения.

Поправка на воспаление с применением двух основных методик изменила расчетную распространенность абсолютного дефицита железа в основной группе, уменьшив ее с 75,4 (190/252) до 67,0 % (169/252) за счет пациенток АВ/ЖДА. Корректировка необходима, так как традиционные биомаркеры, используемые для диагностики ЖДА у пациентов с воспалительными процессами, имеют ограничения, что приводит к постоянным проблемам в выявлении и мониторинге дефицита железа у этих больных.

Системное воспаление вызывает активацию иммунных клеток и образование многочисленных цитокинов. Интерлейкины 6 и 1 β , а также липополисахарид являются мощными индукторами главного регулятора гомеостаза железа в печени — гепсидина, тогда как экспрессия трансферрина снижается. Гепсидин вызывает задержку железа в макрофагах, разрушая единственный известный клеточный экспортер железа ферропортин, и по тому же механизму он блокирует всасывание железа с пищей в двенадцатиперстной кишке. Цитокины, в свою очередь, способствуют поглощению железа макрофагами, усиливают опосредованное радикалами повреждение эритроцитов и их поглощение макрофагами, а также вызывают накопление свободного железа, стимулируя выработку ферритина и блокирование экспорта железа путем транскрипционного ингибирования экспрессии ферропортина [16].

Таким образом, на фоне воспалительных заболеваний ферритин в значительной степени теряет свое диагностическое значение как индикатор запасов железа в организме. Специфичность низкого уровня ферритина высока для выявления абсолютного дефицита железа, но нормальный или повышенный уровень ферритина не исключает ЖДА при хроническом воспалении или инфекции.

Значительные совпадения между АВ и АВ/ЖДА делают их дифференциальную диагностику сложной и неточной, что затрудняет истинную оценку распространенности АВ у беременных. Использование чувствительных диагностических методик, таких как определение уровней гепсидина и липокалина, биопсия костного мозга, измерение процентного содержания гипохромных эритроцитов, гемоглобина в ретикулоцитах и дельта-гемоглобина, в клинической практике затруднено вследствие их инвазивности,

требований к тестированию или экономической нецелесообразности.

Скрининг и верификация истинного дефицита железа и дифференциальная диагностика АВ при беременности вызывают необходимость не только определения уровня гемоглобина, но и применения альтернативного способа обнаружения дефицита железа — использования более высоких пороговых значений уровней ферритина и С-реактивного белка (маркеров воспаления), поскольку концентрация ферритина и других индикаторов гомеостаза железа значительно изменяется при воспалении.

Методы лечения анемического синдрома должны различаться у беременных с АВ/ЖДА и АВ и обязательно включать терапию основного заболевания, вызвавшего воспаление. Необходимы дальнейшие исследования для определения влияния воспаления на биомаркеры статуса железа и поиска терапевтической стратегии при ЖДА и инфекционно-воспалительных заболеваниях, чтобы избежать перегрузки железом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность АВ при беременности составляет 2,1 % (этот тип анемии отмечен у каждой 20-й пациентки с диагностированным анемическим синдромом). АВ осложняет течение беременности в 5,5 раз чаще у родильниц с эндометритом после кесарева сечения (27,4 против 4,9 %; $\chi^2 = 52,1$; $p < 0,001$), чем у женщин с физиологически протекающим послеродовым периодом, что позволяет отнести это заболевание к значимым предикторам развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений. Найденный признак может быть использован для последующего построения прогностической системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. *Н.А. Коробков* — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, диагностические исследования, курация, написание текста, обзор литературы; *Н.В. Бакулина* — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; *Н.С. Лодягина* — сбор материалов.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Авторы выражают признательность Городскому акушерскому гематологическому центру при Родильном доме № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева, врачам-гематологам Г.Ф. Сумской, Т.М. Корзо и С.А. Боброву за помощь в сборе материала и критические замечания в отношении финальной версии рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Author contributions. *N.A. Korobkov* — collection and processing of materials, analysis of the obtained data, diagnostic studies, curation, writing the text, literature review; *N.V. Bakulina* — study

concept and design, article editing; *N.S. Lodyagin* — collection of materials. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article and read and approved the final version before its publication.

Acknowledgment. The authors express their gratitude to the City Obstetric Hematology Center at the Maternity Hospital No. 6 prof. V.F. Snegirev, hematologists G.F. Sumskey, T.M. Korzo and S.A. Bobrov for help in collecting material and critical comments on the final version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hanson M., Bardsley A., De-Regil L.M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First" // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015. Vol. 131, No. Suppl 4. P. S213–S253. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5
- van den Broek N.R., Letsky E.A. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72, No. Suppl. 1. P. 247S–256S. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.247S
- Abioye A.I., Park S., Ripp K. et al. Anemia of inflammation during human pregnancy does not affect newborn iron endowment // *J. Nutr.* 2018. Vol. 148, No. 3. P. 427–436. DOI: 10.1093/jn/nxx052
- Lanser L., Fuchs D., Kurz K., Weiss G.L. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis — mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, No. 11. P. 3732. DOI: 10.3390/nu13113732
- Fishbane S., Mathew A., Vaziri N.D. Iron toxicity: Relevance for dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014. Vol. 29. P. 255–259. DOI: 10.1093/ndt/gft269
- Kaushansky K., Lichtman M., Prchal J. et al. Williams, Manual de Hematología. 9 Edición. Editorial MC Graw-Hill, 2016.
- Libregts S.F., Gutiérrez L., de Bruin A.M. et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis // *Blood.* 2011. Vol. 118, No. 9. P. 2578–2588. DOI: 10.1182/blood-2010-10-315218
- Kassebaum N.J., Jasrasaria R., Naghavi M. et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010 // *Blood.* 2014. Vol. 123, No. 5. P. 615–624. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325
- Nemeth E., Rivera S., Gabayan V. et al. IL-6 mediates hypoferrmia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113, No. 9. P. 1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945
- Nemeth E., Valore E.V., Territo M. et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein // *Blood.* 2003. Vol. 101, No. 7. P. 2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235
- Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 106, No. Suppl 6. P. 1567–1574. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812
- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокрыницкая Т.Е. и др. Септические осложнения в акушерстве: клинические рекомендации (протокол лечения). (Утверждены Обществом акушерских анестезиологов-реаниматологов и Российским обществом акушеров-гинекологов 9, 10 января 2017 г.). Москва, 2017. 63 с.
- Нормальная беременность: клинические рекомендации (протокол лечения). Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Москва, 2020. 75 с.
- Abioye A.I., Aboud S., Premji Z. et al. Iron Supplementation affects hematologic biomarker concentrations and pregnancy outcomes among iron deficient Tanzanian women // *J. Nutr.* 2016. Vol. 146, No. 6. P. 1162–1171. DOI: 10.3945/jn.115.225482
- Tussing-Humphreys L., Pustacioglu C., Nemeth E., Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2012. Vol. 112, No. 3. P. 391–400. DOI: 10.1016/j.jada.2011.08.038
- Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation // *Blood.* 2019. Vol. 133, No. 1. P. 40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500

REFERENCES

- Hanson M., Bardsley A., De-Regil L.M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131 Suppl 4:S213–S253. DOI: 10.1016/S0020-7292(15)30034-5
- van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 Suppl):247S–256S. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.247S
- Abioye AI, Park S, Ripp K, et al. Anemia of inflammation during human pregnancy does not affect newborn iron endowment. *J Nutr.* 2018;148(3):427–436. DOI: 10.1093/jn/nxx052
- Lanser L, Fuchs D, Kurz K, Weiss GL. Physiology and inflammation driven pathophysiology of iron homeostasis — mechanistic insights into anemia of inflammation and its treatment. *Nutrients.* 2021;13(11):3732. DOI: 10.3390/nu13113732
- Fishbane S, Mathew A, Vaziri ND. Iron toxicity: Relevance for dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:255–259. DOI: 10.1093/ndt/gft269
- Kaushansky K, Lichtman M, Prchal J, et al. Williams, Manual de Hematología. 9 Edición. Editorial MC Graw-Hill; 2016.
- Libregts SF, Gutiérrez L, de Bruin AM, et al. Chronic IFN- γ production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood.* 2011;118(9):2578–2588. DOI: 10.1182/blood-2010-10-315218
- Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123(5):615–624. DOI: 10.1182/blood-2013-06-508325

9. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271–1276. DOI: 10.1172/JCI20945
10. Nemeth E, Valore EV, Territo M, et al. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood*. 2003;101(7):2461–2463. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3235
11. Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812
12. Adamyan LV, Artymuk NV, Belokrinskaya TE, et al. Septicheskie oslozhneniya v akusherstve: klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). (Utverzhdeny Obshchestvom akusherskikh anesteziologov-reanimatologov i Rossiiskim obshchestvom akusherov-ginekologov 9, 10 yanvarya 2017 g.). Moscow; 2017. 63 p. (In Russ.)
13. Normal'naya beremennost': klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya). Odobreno Nauchno-prakticheskim Sovetom Minzdrava RF. Moscow; 2020. 75 p. (In Russ.)
14. Abioye AI, Aboud S, Premji Z, et al. Iron Supplementation affects hematologic biomarker concentrations and pregnancy outcomes among iron deficient Tanzanian women. *J Nutr*. 2016;146(6):1162–1171. DOI: 10.3945/jn.115.225482
15. Tussing-Humphreys L, Pustacioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(3):391–400. DOI: 10.1016/j.jada.2011.08.038
16. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019;133(1):40–50. DOI: 10.1182/blood-2018-06-856500

ОБ АВТОРАХ

* **Николай Александрович Коробков**, канд. мед. наук;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7279-2535>;
eLibrary SPIN: 4191-3581; e-mail: nikolai_korobkov@mail.ru

Наталья Валерьевна Бакулина, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
ResearcherID: N-7299-2014; Scopus Author ID: 7201739080;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

Наталья Сергеевна Лодягина, канд. мед. наук;
e-mail: fedorcka@mail.ru

AUTHORS INFO

* **Nikolai A. Korobkov**, MD, Cand. Sci. (Med.);
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7279-2535>;
eLibrary SPIN: 4191-3581; e-mail: nikolai_korobkov@mail.ru

Natalia V. Bakulina, MD, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>;
ResearcherID: N-7299-2014; Scopus Author ID: 7201739080;
eLibrary SPIN: 9503-8950; e-mail: natalya.bakulina@szgmu.ru

Natalia S. Lodyagina, MD, Cand. Sci. (Med.);
e-mail: fedorcka@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author