

Беременность и анемия различного генеза: эффективность дифференцированной тактики

Б.М. Гасанова^{1, 2}, М.Л. Полина³

¹ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; Россия, г. Махачкала

² ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

³ Медицинский центр женского здоровья; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить влияние особенностей феррокинетики и цитокинового профиля сыворотки крови на исходы беременности в зависимости от генеза анемии.

Дизайн: проспективное исследование.

Материалы и методы. У беременных с железодефицитной анемией (ЖДА, $n = 34$) и инфект-анемией ($n = 28$) выполнен общий анализ крови, оценены концентрация сывороточного железа, СРБ, общего белка, ферритина и цитокиновый профиль (IL-1 β , -4, -8, -10, TNF- α , IFN- γ).

Результаты. Показатели гемоглобина, эритроцитов, среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците при ЖДА снижались статистически значимо больше, чем при инфект-анемии ($p < 0,05$). Маркеры инфект-анемии — повышенные показатели ферритина (у 82,2% женщин), СРБ — указывали на необходимость противовоспалительной и антиоксидантной терапии.

Содержание провоспалительных цитокинов в группе с инфект-анемией оказалось выше, чем с ЖДА ($p < 0,05$): IL-1 β — в 1,7 раза, IL-8 — в 1,4 раза, IFN- γ — в 1,8 раза, TNF- α и IL-10 — в 2,3 и 2,0 раза соответственно.

Определена связь инфект-анемии с риском развития различных гестационных осложнений (OR = 1,1–3,5), плацентарной недостаточности (100,0% против 63,8% при ЖДА).

Заключение. Для снижения частоты неблагоприятных перинатальных исходов требуется дифференцированный подход к ведению беременных с ЖДА и инфект-анемией. Оптимальная тактика при анемии любого генеза: прегравидарное оздоровление и профилактика акушерских осложнений с ранних сроков беременности.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, инфект-анемия, ферритин.

Вклад авторов: Гасанова Б.М. — разработка идеологии и дизайна исследования, сбор клинического материала, обработка и анализ данных, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Полина М.Л. — разработка дизайна исследования, анализ данных, научное редактирование текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Гасанова Б.М., Полина М.Л. Беременность и анемия различного генеза: эффективность дифференцированной тактики. Доктор.Ру. 2020; 19(8): 25–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-25-31

Pregnancy and Anemia of Various Origin: Effectiveness of a Differentiated Approach

B.M. Gasanova^{1, 2}, M.L. Polina³

¹ Dagestan State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Science and Higher Education; 1 Lenin Square, Republic of Dagestan, Makhachkala, Russian Federation 367000

² Peoples' Friendship University of Russia (a Federal Government Autonomous Educational Institution of Higher Education); 6 Miklouho-Maclay St., Moscow, Russian Federation 117198

³ Medical Center for Women's Health; 10 Zarevy Proyezd, Moscow, Russian Federation 127282

ABSTRACT

Study Objective: To assess the impact of ferrokinetics and serum cytokine profiles on pregnancy outcomes in patients with anemia of various origin.

Study Design: This was a prospective study.

Materials and Methods: A complete blood count was done and levels of serum iron, C-reactive protein (CRP), total protein, and ferritin, as well as cytokine profiles (interleukin [IL]-1 β , -4, -8, -10, tumor necrosis factor [TNF]- α , and interferon [IFN]- γ), were assessed in pregnant women with iron deficiency anemia (IDA) ($n = 34$) and infection-related anemia ($n = 28$).

Study Results: In patients with IDA, hemoglobin concentration, red blood cell (RBC) count, mean corpuscular volume (MCV), and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were significantly lower ($p < 0.05$) than in patients with infection-related anemia. Markers

Гасанова Бахтыкей Мусалавовна — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, докторант кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН. 367000, Россия, г. Махачкала, пл. Ленина, д. 1. <https://orcid.org/0000-0001-6871-7102>. E-mail: bchm75@mail.ru

Полина Мирослава Леонидовна (автор для переписки) — к. м. н., врач-гинеколог Медицинского центра женского здоровья. 127282, Россия, г. Москва, Заревый пр-д, д. 10. <https://orcid.org/0000-0003-3883-3967>. E-mail: polina.ml@mail.ru



of infection-related anemia—increased levels of ferritin (in 82.2% of the women) and CRP—suggested the need for anti-inflammatory and antioxidant treatment.

Women with infection-related anemia had higher levels of pro-inflammatory cytokines than women with IDA ($p < 0.05$): IL-1 β levels were 1.7 times higher; those of IL-8 and IFN- γ were 1.4 and 1.8 times higher, respectively, and those of TNF- α and IL-10 were 2.3 and 2.0 times higher, respectively.

The study revealed a relationship between infection-related anemia and various gestational complications (OR = 1.1–3.5) and placental insufficiency (100.0% vs. 63.8% in IDA).

Conclusion: To reduce the frequency of unfavorable perinatal outcomes, differentiated management is required for pregnant women with IDA and infection-related anemia. An optimal approach for women with anemia of any origin includes improvement of the woman's general health before conception and preventive measures against obstetric complications starting in the early stages of pregnancy.

Keywords: iron deficiency anemia, infection-related anemia, ferritin.

Contributions: Dr. B.M. Gasanova participated in developing the idea of the study and its design, collected clinical material, processed and analyzed data, wrote the paper, and approved the final version of the manuscript submitted for publication. Dr. M.L. Polina designed the study, analyzed data, and was scientific editor of the manuscript.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Gasanova B.M., Polina M.L. Pregnancy and Anemia of Various Origin: Effectiveness of a Differentiated Approach. Doctor.Ru. 2020; 19(8): 25–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-25-31

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы прогнозирования и профилактики неблагоприятных перинатальных исходов в Дагестане неразрывно связана с ухудшением за последние десятилетия соматического здоровья матерей, возрастанием частоты осложненного течения беременности и нарушений антенатального развития плода [1]. Расширение представлений о генезе анемии беременных позволяет более детально обсуждать возможности сокращения ее встречаемости в Республике Дагестан на фоне региональных особенностей питания, высокого паритета, короткого интергенетического интервала.

Снижение частоты гестационных осложнений и сохранение здоровья новорожденных достигаются посредством уточнения последствий влияния анемии на организм матери и плода в зависимости от ее генеза, сроков и объема оказываемой медицинской помощи.

Дефицит железа (ДЖ) является наиболее распространенным гипомикроэлементозом в мире и значимой причиной анемии [2].

Согласно мировым данным, анемия встречается у 40–50% женщин репродуктивного возраста [3], ее частота среди беременных составляет от 5,4% в экономически развитых странах до более чем 80% — в развивающихся [4]. В России около трети женщин фертильного возраста страдает железодефицитной анемией (ЖДА), латентный ДЖ как предстadium анемии наблюдают почти у половины всего населения [5].

Развитие анемии связывают с влиянием социально-экономических факторов (дефицита питания, образа жизни и поведенческих реакций), гиповитаминоза (по витаминам А, В₁₂ и фолиевой кислоте) и хронической кровопотери на фоне инфекций [6]. Большинство беременных страдает заболеванием до зачатия [7]. В период беременности для развития эмбриона и плацентации требуется 300–350 мг железа, для роста количества эритроцитов у матери — 500 мг, для компенсации кровопотери при деторождении — 250 мг [5, 8].

Ионное железо — минерал, который обеспечивает окислительно-восстановительные реакции, антиоксидантную защиту, функционирование нервной и иммунной систем [9].

Актуальность совершенствования лечения анемии обусловлена ростом ее распространенности и неблагоприятным влиянием на течение и исход беременности. Анемия ведет к развитию тканевой гипоксии беременных, а в последующем — гемической гипоксии и вторичных метаболических

расстройств [10]. Метаанализ (2000) показал возрастание частоты осложнений при уровне гемоглобина ниже 100–110 г/л в течение первых двух триместров беременности [11]. Невозможность удовлетворения потребности в кислороде, возрастающей в ходе беременности на 15–33%, сопряжена с развитием на фоне длительной анемии нарушения функций плаценты (трофической, метаболической и газообменной), плацентарной недостаточности (ПН), вплоть до задержки роста плода [10]. Следствием влияния хронической гипоксии при ЖДА считают развитие гипотрофии плода, асфиксии и патологической незрелости новорожденных [12]. Согласно мнению S. Parks и соавт., высокий риск неблагоприятных исходов для матери, плода и новорожденного реализуется только при анемии тяжелой степени [13].

Неэффективность терапии железосодержащими препаратами указывает на необходимость проведения дифференциальной диагностики с анемией хронических заболеваний (АХЗ, D63.8 по МКБ-10), однако данные о частоте и способах коррекции АХЗ при беременности малочисленны.

АХЗ — патогенетический ответ организма на длительный инфекционный, воспалительный или аутоиммунный процесс с нарушением пролиферации эритроидных предшественников [14]. Термином «инфект-анемия» обозначается частный вариант АХЗ, резистентной к препаратам железа, выделенный с целью акцентирования инфекционного генеза анемии. На инфект-анемию приходится порядка 4% от всех анемий у беременных [10].

Использование современных методов диагностики ЖДА и других анемий дает возможность понять основные механизмы регуляции метаболических процессов в организме. Указания на низкие уровни чувствительности и специфичности маркеров общего анализа крови (среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (MCH), цветового показателя) нивелируют их изолированную диагностическую значимость [8].

Основными критериями ЖДА, отличающими ее от других вариантов анемии, являются гипохромия эритроцитов, уменьшение MCH, снижение концентрации сывороточного железа (СЖ) до значений менее 15 нг/мл, тенденция к лейкопении, увеличение СОЭ [15].

В отсутствие значимого снижения показателя СЖ «золотым стандартом» диагностики ЖДА считают снижение уровня ферритина в сыворотке крови до значений менее 15 мкг/л независимо от концентрации гемоглобина [8]. Однако

диапазон референсных значений ферритина (10–90 мкг/л) свидетельствует о том, что на его концентрацию влияют воспалительные и аутоиммунные факторы, что отрицает его значимость только как индикатора запасов железа в организме [16]. Поэтому при АХЗ допустима вариабельность уровня ферритина от нормального до повышенного [17].

Применение других маркеров оценки запасов железа в организме — трансферрина, его растворимого рецептора, гепсидина и др. — в широкой практике не распространено, однако признается, что они имеют диагностическую ценность при воспалительных процессах в организме на фоне анемии [8, 18].

Сочетание ДЖ с хроническим воспалением, затрудняющим оценку феррокинетики, вносит весомый вклад в увеличение частоты акушерских и перинатальных осложнений. Необоснованное назначение препаратов железа при АХЗ (инфект-анемии) приводит к конкуренции за микроэлемент между клетками патогенов и хозяина. Именно поэтому эффективное снижение частоты неблагоприятных исходов беременности при анемии связывают с дифференцированной тактикой ведения в зависимости от генеза заболевания.

Цель исследования: оценить влияние особенностей феррокинетики и цитокинового профиля сыворотки крови на исходы беременности в зависимости от генеза анемии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Контингент исследования составили беременные с ЖДА ($n = 34$) и АХЗ (инфект-анемией) ($n = 28$), обратившиеся в клинику кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Дагестанского государственного медицинского университета (родильный дом № 2 г. Махачкалы, заведующая кафедрой — д. м. н., профессор Хашаева Т.Х.) для обследования и лечения. Беременные без анемии представляли группу контроля ($n = 34$).

Критерии включения:

- одноплодная прогрессирующая беременность;
- указание на наличие анемии до планирования беременности;
- информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях.

Группы с анемией выделяли на основании рекомендуемых критериев: с ЖДА — по уровням ферритина и СЖ; с АХЗ — по уровням ферритина и СРБ. Принадлежность к группе с высоким инфекционным риском определяли по высокой соматической и гинекологической заболеваемости, подтвержденной в дальнейшем лабораторными данными (СРБ, лейкоцитарная формула).

Методы исследования включали проведение общего анализа крови, в ходе которого, помимо традиционных показателей (эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, лейкоциты, лимфоциты, моноциты, СОЭ), анализировали MCV, MCH, уровни СЖ, СРБ (с целью подтверждения активности воспалительного процесса в организме), ферритина. Концентрацию ферритина определяли с помощью тест-системы «ИФА-ферритин» (г. Санкт-Петербург).

Оценивали цитокиновый профиль в сыворотке крови у беременных с анемией различного генеза (уровни IL-1 β , -4, -8, -10, TNF- α , IFN- γ) методом ИФА.

Терапию железосодержащими препаратами (двухвалентное железо в дозе 100–300 мг/сут, сульфат железа + аскорбиновая кислота) дополняли саплементацией фолатами (400–800 мкг/сут), витаминами и микроэле-

ментами, диетой (полноценный белок, олигопептиды). Коррекция инфект-анемии достигалась лечением бактериальных вагинозов, ИППП.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи прикладной программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Проверку выборки на соответствие нормальному распределению проводили с применением критерия Шапиро — Уилка. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали оценку среднего арифметического (M) и средней ошибки среднего значения (m) для признаков, имевших непрерывное распределение, определение частоты признаков с дискретными значениями. Для выявления различий признаков с непрерывным распределением применяли t -критерий Стьюдента. Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия хи-квадрат (χ^2), при числе наблюдений менее пяти — точного двустороннего теста Фишера. Рассчитывали отношение шансов (odds ratio, OR), 95%-й доверительный интервал (ДИ). Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Представления о неблагоприятном влиянии анемии на развитие плода и дальнейшее здоровье ребенка определили интерес к клинико-anamnestическим характеристикам групп беременных с ЖДА ($n = 34$; 54,8%) и инфект-анемией ($n = 28$; 45,2%) на фоне хронического воспалительного процесса.

Среди беременных с инфект-анемией возрастная подгруппа 18–24 лет оказалась втрое больше, чем среди женщин с ЖДА (35,7% и 11,8% соответственно; $\chi^2 = 5,0$; $p = 0,025$). Доля женщин в возрасте 25–30 лет в обеих группах составила в среднем 48,2%. Беременные в возрасте от 31 года до 35 лет и 36–40 лет в группе с истинным ДЖ встречались в 2 и 4 раза чаще, чем с инфект-анемией, но различия не имели статистической значимости: 23,5% против 11,8% ($p = 0,08$) и 14,7% против 3,6% ($p = 0,14$) соответственно.

Принадлежность беременных с инфект-анемией к группе с высоким инфекционным риском определяло наличие у них болезней органов пищеварения в 1,8 раза чаще, чем у женщин с ЖДА (57,1% и 32,3% соответственно; $\chi^2 = 4,6$; $p = 0,033$), болезней мочевыделительной системы — в 4,1 раза чаще (60,7% и 14,7%; $\chi^2 = 4,6$; $p = 0,001$), двух и более самопроизвольных выкидышей — в 3,0 раза чаще (35,7% и 11,8%; $\chi^2 = 5,0$; $p = 0,025$). Бактериальные вагинозы имели 71,4% беременных с АХЗ и 47,0% — с ЖДА ($\chi^2 = 5,6$; $p = 0,02$), вагиниты — 57,1% и 32,3% женщин соответственно ($\chi^2 = 6,4$; $p = 0,01$). В группе с инфект-анемией внутриматочные вмешательства выполнялись вдвое чаще, чем при ЖДА (60,7% против 29,4%; $\chi^2 = 6,1$; $p = 0,01$), и отмечалась более низкая частота лечебно-восстановительных мероприятий после опорожнения матки по поводу репродуктивных потерь (32,1% против 47,0%; $\chi^2 = 6,2$; $p = 0,013$).

Проявления сидеропенического синдрома (изменения кожных и слизистых покровов, вкусовых и обонятельных ощущений) в обеих группах отмечали со II триместра беременности, во второй половине гестации присоединилась симптоматика гипоксии: снижение работоспособности, гипотония, слабость, одышка.

При сравнении гематологических параметров в группе с ЖДА выявлено более значительное снижение показателей гемоглобина, эритроцитов, MCV, MCH, чем у беременных с инфект-анемией (табл. 1).

Гематологические параметры беременных с анемией различного генеза (M ± m)
Hematological parameters of pregnant women with anemia of various origin (M ± m)

Группы / Groups	Эритроциты, × 10 ¹² /л / RBC, × 10 ¹² /L	Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	Тромбоциты, × 10 ⁹ /л / Platelets, × 10 ⁹ /L	MCV ¹ , фл / MCV ¹ , fL	MCH ² , пг / MCH ² , pg	Лейкоциты, × 10 ⁹ /л / WBC, × 10 ⁹ /L
Беременные с железодефицитной анемией / Pregnant women with iron deficiency anemia (1)	3,37 ± 0,05	95,4 ± 6,4	248,5 ± 11,6	83,5 ± 1,2	28,4 ± 0,5	5,3 ± 0,5
Беременные с инфекционной анемией / Pregnant women with infection-related anemia (2)	3,44 ± 0,04	106,8 ± 5,4	218,5 ± 9,6	92,5 ± 1,1	31,3 ± 0,5	6,4 ± 0,4
Беременные без анемии / Pregnant women without anemia (3)	3,90 ± 0,05	136,6 ± 5,3	248,5 ± 11,6	98,5 ± 1,4	33,3 ± 0,4	4,8 ± 0,6
Статистическая значимость различий / Statistical significance of differences	P ₁₋₂ = 0,005; P ₁₋₃ = 0,03; P ₂₋₃ = 0,005	P ₁₋₂ = 0,01; P ₁₋₃ = 0,002; P ₂₋₃ = 0,03	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,005; P ₁₋₃ = 0,03; P ₂₋₃ = 0,02	P ₁₋₂ = 0,04; P ₁₋₃ = 0,03; P ₂₋₃ = 0,001	P ₁₋₂ > 0,05; P ₁₋₃ > 0,05; P ₂₋₃ > 0,05

¹ Средний объем эритроцитов.

² Среднее содержание гемоглобина в одном эритроците.

¹ Mean corpuscular volume.

² Mean corpuscular hemoglobin concentration.

По содержанию лейкоцитов и тромбоцитов группы с анемией не имели статистически значимых различий с контрольной группой.

Уровень белка у беременных с ЖДА и инфекционной анемией составил 70,6 ± 4,2 и 76,4 ± 5,3 г/л соответственно (p < 0,05). Содержание СЖ оказалось сниженным при ЖДА (7,8 ± 2,6 мкмоль/л) и, в меньшей степени, при инфекционной анемии (10,4 ± 2,4 мкмоль/л; p < 0,05).

Результаты исследований гемограмм и биохимических маркеров беременных с анемией различного генеза представлены на рисунке.

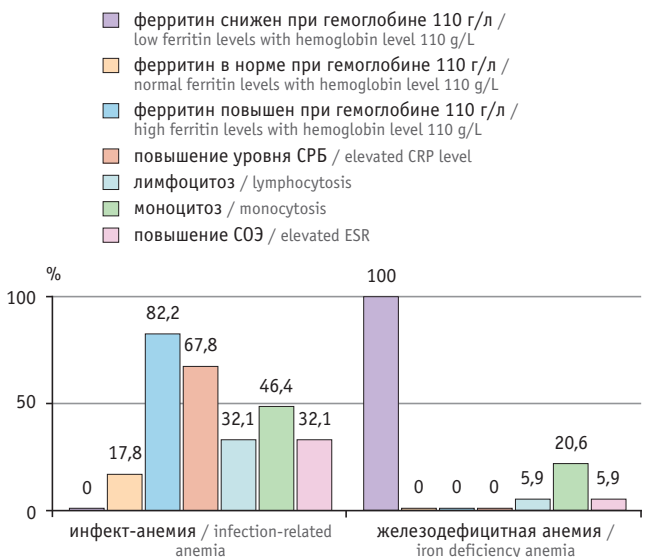
Содержание ферритина в выборке с инфекционной анемией варьировало: у 17,8% женщин было нормальным, у 82,2% — повышенным (при гемоглобине 110 г/л). Лечение железосодержащими препаратами при инфекционной анемии требуется только после ликвидации причины перераспределения железа и при подтверждении низкого уровня СЖ. О необходимости противовоспалительной и антиоксидантной терапии у беременных с инфекционной анемией свидетельствовали повышение уровня СРБ (у 67,8% женщин) и СОЭ (у 32,1%), моноцитоз (у 46,4%) и лимфоцитоз (у 32,1%).

Маркером истинного ДЖ являлся пониженный уровень ферритина (у 100,0% женщин) при низкой частоте воспалительных заболеваний вирусного генеза (моноцитоз обнаружен у каждой пятой женщины, повышение СОЭ — у 5,9%, что в 5,4 раза реже, чем в группе с инфекционной анемией).

Исследование цитокинового статуса беременных с анемией различного генеза показало статистически значимые различия между беременными с инфекционной анемией и женщинами контрольной группы (табл. 2).

Выявлены повышенные значения провоспалительных цитокинов в выборке с инфекционной анемией в сравнении с ЖДА. Содержание белка острой фазы IL-1β у беременных с АХЗ оказалось выше в 1,7 раза, IL-8 — в 1,4 раза, IFN-γ — в 1,8 раза, IL-10 и TNF-α — в 2,0 и 2,3 раза соответственно (p < 0,05). Уровень IL-4 у беременных с ЖДА превышал

Рис. Гематологические параметры беременных с анемией различного генеза, %
Specific changes in hematological parameters of pregnant women with anemia of various origin, %



таковой в группе с инфекционной анемией в 2,9 раза (p < 0,05). Средние показатели цитокинового профиля беременных с ЖДА и физиологической беременностью (ФБ) оказались сопоставимыми (p > 0,05).

Признаки ПН встречались у всех беременных выборки с инфекционной анемией и в 1,6 раза реже в отсутствие воспалительной составляющей (100,0% против 63,8%). Роль инфекционной анемии в генезе осложнений беременности подтверждается тем, что в этой группе в сравнении с женщинами с ЖДА рецидивирующие вирусные инфекции наблюдались в 2 раза чаще (OR = 2,9; 95%-й ДИ: 1,7–4,8), частота преждевременного созревания плаценты была выше в 2 раза (OR = 2,1;

Особенности цитокинового профиля беременных с анемией различного генеза ($M \pm m$), пг/мл
Cytokine profiles of pregnant women with anemia of various origin ($M \pm m$), pg/mL

Группы / Groups	IL-1 β ,	IL-4	IL-8	IL-10	TNF- α	IFN- γ
Беременные с железодефицитной анемией / Pregnant women with iron deficiency anemia (1)	26,4 \pm 1,2	9,2 \pm 0,6	43,2 \pm 1,3	9,0 \pm 1,1	12,4 \pm 1,2	22,1 \pm 1,2
Беременные с инфект-анемией / Pregnant women with infection-related anemia (2)	45,2 \pm 1,2	3,2 \pm 0,4	58,6 \pm 2,4	18,5 \pm 1,8	28,7 \pm 2,2	40,2 \pm 3,2
Беременные без анемии / Pregnant women without anemia (3)	21,8 \pm 1,1	4,8 \pm 0,3	42,4 \pm 3,9	7,9 \pm 0,8	12,2 \pm 0,6	16,3 \pm 1,2
Статистическая значимость различий / Statistical significance of differences	$P_{1-2} = 0,02$; $P_{2-3} = 0,04$; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,01$; $P_{2-3} = 0,03$; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,03$; $P_{2-3} = 0,01$; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,002$; $P_{2-3} = 0,04$; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,002$; $P_{2-3} = 0,04$; $P_{1-3} > 0,05$	$P_{1-2} = 0,04$; $P_{2-3} = 0,002$; $P_{1-3} > 0,05$

95%-й ДИ: 1,1–3,9), признаков внутриутробных инфекций — в 3 раза (OR = 3,5; 95%-й ДИ: 1,0–12,1), неблагоприятных перинатальных исходов — в 1,5 раза (OR = 2,4; 95%-й ДИ: 1,4–3,9).

Показатели родоразрешения в группах с анемией статистически значимо не различались: частота срочных родов составила 82,3%, преждевременных — 17,7%, методом кесарева сечения — 12,9%.

Причиной более неблагоприятного влияния инфект-анемии на здоровье новорожденных считают значительное снижение адаптационных ресурсов плаценты на фоне выраженной смешанной (гемической, циркуляторной и тканевой) гипоксии, особенно при отсроченной медикаментозной коррекции ПН или неадекватности лечения генезу заболевания.

Новорожденные от матерей с АХЗ отличались несколько меньшей массой тела (2850 \pm 140 г против 2970 \pm 280 г в группе с ЖДА), межгрупповые различия не имели статистической значимости ($p = 0,07$).

Доля новорожденных, нуждавшихся в переводе в отделение реанимации и интенсивной терапии, у женщин с анемией в целом составила 16,1%, в группе с АХЗ она была в 2,8 раза выше, чем с ЖДА (25,0% против 8,8%; $p > 0,05$). Перевод на второй этап выхаживания потребовался 17,7% новорожденных групп с анемией против 5,9% при ФБ.

В группе с инфект-анемией в выхаживании нуждалось несколько большее количество детей, чем при ЖДА, но различие не имело статистической значимости (25,0% и 11,8% соответственно; $p > 0,05$).

Снижение компенсаторных ресурсов в группе с инфект-анемией объясняло большую, чем у женщин с ЖДА, заболеваемость новорожденных: в 2,1 раза более высокую частоту гипотрофии (42,8% против 20,6%; $\chi^2 = 5,9$; $p = 0,015$) и в 3,3 раза — инфекционно-воспалительных заболеваний — длительного заживления пупочной ранки, конъюнктивита, везикулеза (28,6% против 8,8%; $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,04$). Признаки морфофункциональной незрелости выявлены практически у половины новорожденных в группе с АХЗ и у каждого шестого — в группе с ЖДА ($p = 0,06$).

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС новорожденных как следствие гемодинамических нарушений в системе «мать — плацента — плод» и недоношенность новорожденных в 1,8 раза чаще отмечали в группе с инфект-анемией, однако в обоих случаях отличия от беременных

с ЖДА не имели статистической значимости: 32,1% против 17,6% ($p = 0,2$) и 10,7% против 5,9% ($p = 0,5$) соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины неудовлетворительных исходов гестации у женщин с анемией представляются преодолимыми за счет совершенствования лечебно-диагностических подходов. Очевидно, что оптимальным является прегравидарное оздоровление женщин с анемией, поскольку даже при высоких компенсаторных ресурсах плаценты прогрессирование беременности в условиях ангиопатии сосудов матки определяет аномальный тип ее развития [1, 10]. Поэтому нельзя согласиться с мнением об отсутствии предикторной значимости гематологических и биохимических индексов в отношении развития плацентарной дисфункции или потерь беременности. Невосполненный к моменту беременности ДЖ угрожает развитием неблагоприятных исходов для матери и плода, а сокращение рисков достигается при понимании различий в генезе анемии и адекватной лечебно-диагностической тактике [19, 20].

Совокупность тестов, позволяющих диагностировать анемию, подтвердила необоснованность ориентации при ее выявлении исключительно на показатели гемоглобина и СЖ: в выборке беременных с ЖДА наряду со снижением MCV и MCH критерием истинного ДЖ выступал пониженный уровень ферритина [21]. Наши заключения соответствуют данным об анемии, выявленным при MCV менее 80 фл, распределении эритроцитов по объему более 15,0%, концентрации железа менее 40 мкг/дл, ферритина менее 12 нг/мл наряду с высоким средним уровнем лейкоцитов [22]. Низкий гемоглобин (не ниже 100 г/л) в отсутствие других доказательств анемии не является индикатором потребности в ферротерапии [17].

Следует указать на необходимость расширения объема обследования у беременных с высоким инфекционным риском, поскольку неверное заключение о генезе анемии определяет стойкую резистентность к традиционной терапии железосодержащими препаратами.

Вариабельность уровня ферритина у беременных с инфект-анемией, эталонным маркером которой является повышенное содержание СРБ, связывают с перераспределением железа при хроническом воспалительном процессе [23]. Эффективность выявления очагов воспаления в организме возрастает при исследовании уровней цитокинов, информативность которых доказана с позиций прогнозирования

гестационных осложнений — ПН, недонашивания [24]. Повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов следует считать ключевым звеном патогенеза АХЗ ввиду потенцирования нарушений захвата железа эритроидными предшественниками, угнетения синтеза эритропоэтина [25].

Повреждающее влияние избытка TNF- α заключается в сокращении длительности жизни эритроцитов за счет стимуляции макрофагов. IFN- γ способствует депонированию СЖ в активированных макрофагах посредством стимуляции экспрессии ферритина [26].

Получено подтверждение стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- α) на фоне развития сопутствующей ДЖ гипоксии с формированием синдрома системного воспалительного ответа [27].

Доказано, что избыток провоспалительных цитокинов способствует ограничению инвазии цитотрофобласта, активации прокоагулянтного звена гемостаза с возникновением тромбозов, инфарктов и отслойки трофобласта / «ранней» плаценты, вплоть до потерь беременности [28].

Нарушения иммуногенеза с дисбалансом цитокинов в условиях хронического воспалительного процесса и инфект-анемии определяли кризис ангиогенеза плаценты на фоне метаболических сдвигов, некорректируемых на этапе планирования беременности. Нарушение молекулярных механизмов биосинтеза белка в плаценте в выборке с инфект-анемией определялось не только дефицитом СЖ, но и маркерами инфекционно-воспалительного процесса, истощающего запасы сывороточных протеинов.

Результаты нашего исследования подтверждают отрицательное влияние анемии различного генеза на состояние плода и новорожденного вследствие как изолированного нарушения обмена железа, так и истощения его запасов наряду с активацией иммунных факторов [29]. Высокая частота гестационных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, детерминированная молекулярно-клеточным стрессом в условиях хронического воспаления и ДЖ, убеждает в значимости рационального ведения беременных с ранних сроков гестации [30].

Таким образом, микроокружение эмбриона на фоне анемии любого генеза несостоятельно в отсутствие прегравидарного оздоровления; без профилактики ранней ПН в дальнейшем нарушается активность фетоплацентарного комплекса.

Совершенствование лечебно-диагностических подходов у беременных с анемией предполагает комплексное микробиологическое обследование в группе высокого инфекционного риска (с внутриматочными вмешательствами и заболеваниями мочеполового тракта в анамнезе) с целью уточнения наличия вирусных и бактериальных инфекций латентного и субклинического течения. Лечение ИППП, воспалительных процессов органов малого таза и экстрагенитальной сферы на прегравидарном этапе не только способствует сохранению репродуктивной функции, но и снижает риск развития инфект-анемии и, соответственно, неблагоприятных исходов беременности. Вовлеченность в обмен железа ключевых медиаторов воспаления указывает на целесообразность исследования цитокинового профиля в группах женщин с высоким инфекционным риском.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При железодефицитной анемии в организме беременных обнаружено сниженное содержание депонированного железа, сывороточного железа (СЖ), рутинных гематологических показателей обмена железа (среднего объема эритроцитов и среднего содержания гемоглобина в эритроците); анемия хронических заболеваний при снижении уровня СЖ характеризовалась нормальными или повышенными значениями териофазового белка ферритина и СРБ.

Комплексное биохимическое и иммунологическое исследование позволяет утверждать, что предсуществующая анемия любого генеза оказывает системное отрицательное влияние на течение беременности.

Необходимы выявление и оздоровление женщин с анемией любого генеза на прегравидарном этапе, ранняя профилактика акушерских осложнений как стратегия снижения перинатальной заболеваемости в Республике Дагестан.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., испр. и доп. М.: StatusPraesens; 2018. 800 с. [Radzinskiy V.E., Orazmuradov A.A. Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation. 3-е изд., испр. i dop. M., Status Praesens; 2018. 800 p. (in Russian)]
2. Rabinrakumar M.S.K., Pujitha Wickramasinghe V., Gooneratne L., Arambepola C., Senanayake H., Thoradeniya T. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. BMC Hematol. 2018; 18: 37. DOI: 10.1186/s12878-018-0131-2
3. New S., Wirth M. Anaemia, pregnancy, and maternal mortality: the problem with globally standardized haemoglobin cut offs. BJOG. 2015; 122(2): 166–9. DOI: 10.1111/1471-0528.13225
4. Sun D., McLeod A., Gandhi S., Malinowski A.K., Shehata N. Anemia in Pregnancy: A Pragmatic Approach. Obstet. Gynecol. Surv. 2017; 72(12): 730–7. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000510
5. Короткова Н.А., Прилепская В.Н. Анемия беременных. Принципы современной терапии. Медицинский совет. 2015; 20: 58–63. [Korotkova N.A., Prilepskaya V.N. Anaemia in pregnant women. Principles of therapy today. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2015; 20: 58–63. (in Russian)]
6. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толочков Б.О., Манзюк Л.В., Никулин М.П., Юрьева Т.В. и др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы. Русский медицинский журнал. 2012; 17: 1–7. [Sel'chuk V.Y.U., Chistyakov S.S.,

- Toloknov B.O., Manzyuk L.V., Nikulin M.P., Yur'eva T.V. et al. Iron deficiency anemia: the current state of the problem. RMJ. 2012; 17: 1–7. (in Russian)]
7. Freeman A.M., Morando D.W. Anemia Screening StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
8. Achebe M.M., Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin and folate. Blood. 2017; 129: 940–9. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246
9. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. Русский медицинский журнал. Мать и дитя. 2018; 2(1): 59–64. [Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. RMJ. 2018; 2(1): 59–64. (in Russian)]
10. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. Под ред. В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 536 с. [Apresyan S.V. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases / pod red. V.E. Radzinskogo. 2-е изд., pererab. i dop. M.: GEOTAR-Media; 2015. 536 s. (in Russian)]
11. Rahman M.M., Abe S.K., Rahman M.S., Kanda M., Narita S., Bilano V. et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low-and middle-income countries: Systematic review and meta-analysis. Am. J. Clin. Nutr. 2016; 103(2): 495–504. DOI: 10.3945/ajcn.115.107896
12. Haider B.A., Olofin I., Wang M., Spiegelman D., Ezzati M., Fawzi W.W. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. Br. Med. J. 2013; 21: 346. DOI: 10.1136/bmj.f3443

13. Parks S., Hoffman M.K., Goudar S.S., Patel A., Saleem S., Ali S.A. et al. Maternal anaemia and maternal, fetal, and neonatal outcomes in a prospective cohort study in India and Pakistan. *BJOG*. 2019; 126(6): 737–43. DOI: 10.1111/1471-0528.15585
14. Рукавицын О. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях. *Клиническая онкогематология*. 2012; 5(4): 296–304. [Rukavitsyn O.A. Topical issues of diagnosis and treatment of anaemia in chronic diseases. *Clinical Oncohematology*. 2012; 5(4): 296–304. (in Russian)]
15. Таупова И.М. Медико-социальные аспекты железодефицитной анемии во время беременности. *Вестник Башкирского университета*. 2015; 20(3): 1100–4. [Таупова И.М. Medical and social aspects of iron deficiency anemia in pregnancy. *Vestnik bashkirskogo universiteta*. 2015; 20(3): 1100–4. (in Russian)]
16. Otto J.M., Plumb J.O.M., Clissold E., Kumar S.B., Wakeham D.J., Schmidt W. et al. Hemoglobin concentration, total hemoglobin mass and plasma volume in patients: implications for anemia. *Haematologica*. 2017; 102: 1477–85. DOI: 10.3324/haematol.2017.169680
17. Kaestel P., Aaby P., Ritz C., Friis H. Markers of iron status are associated with stage of pregnancy and acute phase response, but not with parity among pregnant women in Guinea Bissau. *Br. J. Nutr.* 2015; 114(7): 1072–9. DOI: 10.1017/S0007114515001993
18. Abioye A.I., Park S., Ripp K., McDonald E.A., Kurtis J.D., Wu H. et al. Anemia of inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment. *J. Nutr.* 2018; 148(3): 427–36. DOI: 10.1093/jn/nxx052
19. Peyrin-Biroulet L., Williet N., Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102(6): 1585–94. DOI: 10.3945/ajcn.114.103366
20. Figueiredo A., Gomes-Filho I.S., Silva R.B., Pereira P.P.S., Mata F., Lyrio A.O. et al. Maternal anemia and low birth weight: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10(5): E601. DOI: 10.3390/nu10050601
21. Lopez A., Cacoub P., Macdougall I.C., Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387(10021): 907–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0
22. Suryanarayana R., Chandrappa M., Santhuram A.N., Prathima S., Sheela S.R. Prospective study on prevalence of anemia of pregnant women and its outcome: A community based study. *J. Family Med. Prim. Care*. 2017; 6(4): 739–43. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_33_17
23. Mburu A.S., Thurnham D.I., Mwaniki D.L., Muniu E.M., Alumasa F., de Wagt A. The influence and benefits of controlling for inflammation on plasma ferritin and hemoglobin responses following a multi-micronutrient supplement in apparently healthy, HIV+ Kenyan adults. *J. Nutr.* 2008; 138(3): 613–9. DOI: 10.1093/jn/138.3.613
24. Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А., Черешнев В.А. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности. Цитокины и воспаление. 2007; 6(1): 3–8. [Chistyakova G.N., Gazieva I.A., Remizova I.I., Cherdanceva G.A., Chereshev V.A. Evaluation of cytokine profile in physiological and pathological pregnancy. *Cytokines and inflammation*. 2007; 6(1): 3–8. (in Russian)]
25. Tang Y.M., Chen X.Z., Li G.R., Zhou R.H., Ning H., Yan H. Effects of iron deficiency anemia on immunity and infectious disease in pregnant women. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2006; 35(1): 79–81.
26. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант; 2008. 552 с. [Ketlinskij S.A., Simbircev A.S. *Cytokines*. St. Petersburg: 000 "Izdatel'stvo Foliant"; 2008. 552 s. (in Russian)]
27. Есаян Р.М., Прозоровская Е.Н., Балушкина А.А. Профилактика осложнений гестационного периода при железодефицитных состояниях. *Русский медицинский журнал*. 2015; 20: 1213–7. [Esayan R.M., Prozorovskaya E.N., Balushkina A.A. Prevention of gestational complications in iron deficiency conditions. *RMJ*. 2015; 20: 1213–7. (in Russian)]
28. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Тарасова М.Н. Спонтанная и митогениндуцированная продукция цитокинов в ранние сроки беременности в зависимости от ее исходов. *Иммунология*. 2013; 34(4): 193–8. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Tarasova M.N. Spontaneous and mitogeninduced products of cytokines in early terms of pregnancy depending on its outcomes. *Immunologiya*. 2013; 34(4): 193–8. (in Russian)]
29. Петров Ю.А., Горяева А.Э. Железодефицитная анемия у беременных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018; 5–1: 240–4. [Petrov Yu.A., Goryaeva A.E. Iron deficiency anaemia in pregnant women. *International journal of applied and fundamental research*. 2018; 5–1: 240–4. (in Russian)]
30. Lin L., Wei Y., Zhu W., Wang C., Su R., Feng H. et al.; Gestational diabetes mellitus Prevalence Survey (GPS) study Group. Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018. 23; 18(1): 111. DOI: 10.1186/s12884-018-1739-8

Поступила / Received: 09.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 24.03.2020