

Hyperbaric oxygenation in complex therapy of wounds in children / V.G. Bagaev, V.V. Sergeeva, A.A. Bobrova [et al.] // Wounds and wound infections. - 2014. - Vol. 1. № 2. - P. 31-37.

3. Лавитол (дигидрохверцетин) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.ametis.ru/production/lavitol-dihydroquercetin>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. рус.

Lavitol (Dihydroquercetin) [electronic resource]. - Access mode: <https://www.ametis.ru/production/lavitol-dihydroquercetin>, free. - Title from the screen. - Rus.

4. Лечебная тактика при отморожениях / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, А.В. Бородин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2010. - № 6. - С. 10-15.

Therapeutic tactics in frostbites / V.K. Gostishchev, K.V. Lipatov, A.V. Borodin [et al.] // Surgery. N.I. Pirogov Journal. - 2010. - № 6. - P. 10-15.

5. Предупреждение развития некроза при отморожениях с оледенением тканей / Р.З. Алексеев, М.И. Томский, А.С. Гольдерова [и др.] // Международный журнал прикладных и

фундаментальных исследований. - 2015. - № 8 (часть 1) - С. 35-41.

Prevention of necrosis in frostbites with tissue glaciation / R.Z. Alekseev, M.I. Tomsy, A.S. Golderova [et al.] // International journal of applied and fundamental research. - 2015. - № 8 (part 1) - P. 35-41.

6. Разработка и исследование гидрофильных гелей с фитиновой кислотой и ксимедоном для лечения ожоговых ран в эксперименте на крысах / Н.Б. Мельникова, М.В. Сидорова, Д.С. Малыгина [и др.] // Медицинский альманах. - 2014. - № 3 (33). - С. 165-169.

Development and research of hydrophilic gels with phytic acid and xymedon for the treatment of burn wounds in an experiment on rats / N.B. Melnikova, M.V. Sidorova, D.S. Malygina [et al.] // Medical almanac. - 2014. - № 3 (33). - P. 165-169.

7. Шакиров Б.М. Наш опыт лечения местной холодовой травмы конечностей / Б.М. Шакиров, К.Р. Тагаев // Вестник экстренной медицины. - 2017. - X (1). - С. 29-32.

Shakirov B.M. Our experience in the treatment

of local cold injury of extremities / B.M. Shakirov, K.R. Tagaev // Bulletin of emergency medicine. - 2017. - X (1). - P. 29-32.

8. Шаповалов К.Г. Отморожения в практике врача анестезиолога-реаниматолога / К.Г. Шаповалов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, №1. - С. 63-68.

Shapovalov K.G. Frostbites in the practice of an anesthesiologist-resuscitator / K.G. Shapovalov // Bulletin of anesthesiology and resuscitation. - 2019. - Vol. 16, № 1. - P. 63-68.

9. Bhattacharya S. Reactive oxygen species and cellular defense system / S. Bhattacharya // Free radicals in human health and disease. - 2015. - P. 17-29.

10. Frostbite and other problems of skin exposure to cold / J. Hassi, E. Lehmuskallio, J. Juhani [et al.] // Duodecim. - 2005. - Vol.121, № 4. - P. 454-461.

11. Wilderness medical society practice guidelines for the prevention and treatment of frostbite: 2014 update / S.E. McIntosh, M. Opacic, L. Freer [et al.] // Wilderness Environ Med. - 2014. - Vol. 25, № 4. - P. 43-54.

Б.М. Гасанова, М.Л. Полина, Н.И. Дуглас, Ф.И. Чотчаева АУДИТ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕТАБОЛИЗМА БЕРЕМЕННЫХ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИЕЙ И АНЕМИЕЙ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.12

УДК 61.618.2

В статье приведены результаты исследования беременных с анемией различного генеза. Установлены отличия развития дефицита железа — истинного и функционального, секвестрация которого в макрофагах связана с хроническим воспалительным или аутоиммунным процессом в организме беременной женщины.

Анмию хронических заболеваний (АХЗ) отличала активность острофазовых реакций воспаления. Плацентарная дисфункция определяла большую перинатальную заболеваемость в группе с АХЗ в сравнении с беременными с железодефицитной анемией за счет значительных метаболических сдвигов. Низкую активность адаптационных механизмов следует рассматривать как следствие хронической гипоксии на фоне особенностей метаболизма при «инфект-анемии» — хронической иммуностимуляции, определяемой вектором продукции цитокинов по Th-1 варианту.

Ключевые слова: анемия железодефицитная, анемия хронических заболеваний, перинатальная заболеваемость, оксидативный стресс.

The article presents the results of studies in a sample of pregnant women with anemia of various genesis. Differences in the development of iron deficiency — true and functional — have been established, the sequestration of which in macrophages is associated with a chronic inflammatory or autoimmune process in the body of a pregnant woman.

Anemia of chronic diseases (ACD) was characterized by the activity of acute phase inflammation reactions. Placental dysfunction resulted in large perinatal morbidity in the group with ACD compared to IDA patients due to significant metabolic changes. The low activity of adaptive mechanisms should be considered as a consequence of chronic hypoxia on the background of metabolic features in "infect anemia" - chronic immunostimulation determined by the cytokine production vector according to the Th-1 variant.

Keywords: iron deficiency anemia, anemia of chronic diseases, perinatal outcomes, oxidative stress.

Введение. Анемия — глобальная проблема здравоохранения, затра-

гивающая почти 529 млн женщин репродуктивного возраста, включая 38% всех беременных [34].

Дефицит железа (ДЖ) — одна из наиболее значимых в спектре микронутриентной недостаточности и ведущая причина анемий в мире [13].

Утверждение, что программирование долгосрочного здоровья плода определяется пищевым статусом матери, подтверждает значимую роль железа с прочими эссенциальными микронутриентами в обеспечении процессов роста, развития и метаболизма плаценты [20].

Железо — важный минерал для поддержания клеточного гомеостаза и кофактор биологических реакций, отвечает за перенос электронов с образованием двухвалентной (Fe 2+) и трехвалентной (Fe 3+) форм, транспорт кислорода, синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и образование АТФ [11].

В организме человека железо существует в сложных формах, связанных с белком (гемопротеином) в виде гемовых соединений (гемоглобин или миоглобин), гемовых ферментов или негемовых комплексов [4]. Потребности

ГАСАНОВА Бахтыкей Мусалавовна — к.м.н., докторант Мединститута РУДН, г. Москва, gsbhms69@gmail.com; **ПОЛИНА Мирослава Леонидовна** — к.м.н., врач гинеколог Медицинского центра женского здоровья, г. Москва, polina.ml@mail.ru; **ДУГЛАС Наталья Ивановна** — д.м.н., зав. кафедрой Мединститута СВФУ им. М.К. Аммосова, г. Якутск, nduglas@yandex.ru; **ЧОТЧАЕВА Фатима Исмаиловна** — зав. Респ. перинатальным центром, г. Черкесск, asiyat1967@mail.ru.

беременных в железе резко возрастают: до грамма требуется на развитие и функционирование плаценты и рост плода [14]. Перинатальные последствия ДЖ в периконцептуальном периоде ассоциированы с нарушением регуляторных механизмов транспортировки – эмбриональных и плацентарных, пониманием генеза анемии [30].

Эффективность лечения анемии связывают с пониманием генеза ДЖ – истинного при железодефицитной анемии (ЖДА) или функционального, при котором изменения гомеостаза связаны с инфекционными, воспалительными или аутоиммунными заболеваниями [7,16].

Анемия хронических заболеваний (АХЗ) связана с нарушением пролиферации эритроидного ростка на фоне острофазовых реакций воспаления, повышения С-реактивного белка, избыточной продукции провоспалительных цитокинов [26]. ДЖ при урогенитальных и воспалительных заболеваниях органов мочеполовой системы соответствует термину «инфект-анемия» [3].

Новые данные о сложном гомеостазе железа указывают на необходимость уточнения при анемии особенностей не только феррокинетики, но и метаболизма, связанного с наличием хронических и инфекционно-воспалительных заболеваний. Контролируемая ферритином регуляция высвобождения железа выступает молекулярно-клеточным механизмом защиты при его дефиците и избыточном количестве [8,21]. Содержание ферритина, глобулярного комплекса из 24 белковых субъединиц, в плазме менее 15 мкг/л указывает на истощение запасов железа [36,37]. Ферритин считается эндогенным антиоксидантом ввиду способности к секвестрации потенциально токсичного лабильного железа [9].

Потребность в обеспечении кислородом плаценты и растущего плода сопровождается развитием оксидативного стресса (ОС) [27]. Потеря физиологического баланса между генерацией окислительных видов (малонового альдегида) и антиоксидантного потенциала сыворотки крови (каталазы, глутатионпероксидазы, тиоловых соединений) сопровождается «окислительным взрывом» [6]. Избыток свободных радикалов связывают с дефектностью ферментов антиоксидантной системы и повреждением механизмов элиминации токсичных метаболитов при хронических воспалительных заболеваниях, акушерских осложнениях [31,33].

ДЖ сопровождается риском клеточ-

но-мембранной дезорганизации, способствует окислительному повреждению эритроцитов и фетоплацентарной единицы, развитию инфекционно-воспалительных процессов [15].

Внутриутробное развитие плода при ДЖ программируется структурно-функциональной несостоятельностью плаценты, ворсинчатого дерева и особенностями васкуляризации [17].

Высокую перинатальную заболеваемость связывают со снижением биодоступности железа в кровотоке матерей с анемией и нарушением его переноса через плаценту к плоду [25].

Анмию связывают с задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами (ПР), низким весом младенцев, риском материнской и пренатальной смертности, снижением когнитивных способностей и нарушением психомоторного развития новорожденных [23]. Вероятность неблагоприятных исходов для плода при низком уровне гемоглобина матери (<110 г/л) показана в обзоре, включающем 272 исследования, метаанализ 95 исследований, как и для матери (послеродовое кровотечение, преэклампсия и переливание крови) [24]. Хроническую гипоксию беременных с анемией связывают с развитием стрессовой реакции, приводящей к избыточной продукции кортикотропин-рилизинг-гормона, выступающего триггером ПР. Недонашивание и низкий вес новорожденных чаще отмечали при уровне гемоглобина беременных менее 7 г/дл [29].

Влияние тяжести анемии и сроков манифестации ДЖ на исходы беременности дискутируется [5]. Развитие анемии в 3-м триместре связывают с меньшей частотой недонашивания, маловесности, в том числе для гестационного срока [18].

Данные о влиянии особенностей гомеостаза железа и оксидантного профиля крови перспективны с позиций прогнозирования перинатальных рисков.

Цель: оценить характер нарушений обмена железа и оксидантный профиль крови беременных с анемией, их влияние на перинатальные исходы.

Материалы и методы исследования. Обследовано 310 беременных с анемией (гемоглобин менее 110 г/л, сывороточное железо менее 5,8 мкмоль/л): I группа – с ЖДА (n=108), II – с АХЗ («инфект-анемией») (n=202). В контрольную группу вошли 34 женщины с физиологической беременностью (ФБ).

Критерии включения: одноплодная прогрессирующая беременность, на-

личие анемии до беременности. Получено информированное согласие женщины на использование биологического материала в научных целях.

В 14-16 нед. беременности в выборке женщин с анемией оценивали общий анализ крови, трансферрин, ферритин (тест система ИФА-ферритин (Санкт-Петербург)), общий белок крови, сывороточное железо (тест-система Iron (Fe) rx-series, «RANDOX»).

Распределение по типам анемии проводили на основании уровня белков острой фазы – С-реактивного белка (СРБ), ферритина. Выполнена оценка оксидантного уровня крови: малонового диальдегида (МДА), каталазы эритроцитов и сыворотки крови; церулоплазмينا, сульфгидрильных групп (SH-групп) с помощью тест-систем.

Цитокиновый профиль беременных с анемией оценивали на основании соотношения провоспалительного интерферона-гамма (IFN- γ) к интерлейкину-4 (IL-4).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы Statistica 10.0 (производитель StatSoft Inc., США). Проверку выборки на соответствие нормальному распределению выполняли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Методы описательной (дескриптивной) статистики включали: оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; частоту признаков с дискретными значениями. Для выявления различий признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента. Анализ межгрупповых различий по качественным признакам проводили с использованием критерия χ^2 , менее пяти – точного двустороннего теста Фишера. Уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. Средний возраст беременных с АХЗ составил $27,4 \pm 3,4$ года, ЖДА – $26,8 \pm 3,7$ года, без значимых межгрупповых отличий. Анемия умеренной степени тяжести выявлена у 228 беременных (73,5%), средней – у 82 (26,5%).

Анамнез беременных с АХЗ отличался преобладанием синуситов и заболеваний верхних дыхательных путей (47,0% против 12,9%, $p=0,0005$), нижних отделов бронхолегочной системы (27,2 и 6,5%, $p=0,0006$), болезней почек (33,2 и 12,9%, $p=0,0008$). Воспалительные заболевания матки и придатков выявлены практически

у половины беременных с АХЗ и четверти – с истинным железодефицитом ($p=0,0009$).

Принадлежность беременных к категории с высоким инфекционным риском определял факт обострения хронических экстрагенитальных заболеваний (хронического пиелонефрита, бронхолегочных заболеваний) – в 3,5 раза ($p=0,0005$), гестационного пиелонефрита – 3 раза ($p=0,005$). Сонографические маркеры внутриутробного инфицирования плода и преждевременного созревания плаценты у беременных с АХЗ отмечали практически в 3 раза чаще, чем с ЖДА (16,3% против 6,0%, $p<0,05$). Эпизоды острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) (с температурным подъемом), реактивации хронических (TORCH) отмечены у 30,2% беременных с АХЗ, втрое реже (9,2%) – у беременных с ЖДА ($p=0,0006$). Урогенитальные инфекции (уреаплазменная, хламидийная, герпетическая) обнаружены у четверти беременных с АХЗ и 12,0% – ЖДА ($p=0,007$).

Биохимическое исследование крови показало соответствие ферритина референсным значениям у 17,8% беременных с АХЗ, повышенный показатель – 82,2%. Маркерами острофазовых реакций воспаления являлись повышение СРБ, изменения лейкоцитарной формулы (лимфоцитоз и/или моноцитоз, увеличение СОЭ) у 67,8% беременных с «инфект-анемией». Уровень сывороточного железа в группе с истинным железодефицитом составил $8,2\pm 2,6$ мкмоль/л, АХЗ – $11,8\pm 2,8$ мкмоль/л.

Соотношение $INF-\gamma/IL-4$ оказалось повышено ($0,73\pm 0,03$) у 44,6% женщин с АХЗ ($1,55\pm 0,16/2,11\pm 0,2$), соответствовало верхней границе нормы – у 55,4% ($0,68\pm 0,04$). У беременных с ЖДА индекс $INF-\gamma/IL-4$ ($1,48\pm 0,2/2,46\pm 0,2$) составил $0,6\pm 0,04$.

Беременных с ЖДА отличал низкий уровень ферритина (менее 30 мкг/л) и повышенный – трансферрина ($2,4\pm 0,6$ г/л) в отличие от группы АХЗ ($1,5\pm 0,3$ г/л) ($p<0,05$) и здоровых беременных ($2,7\pm 0,3$) ($p<0,05$). Содержание общего белка при анемии было снижено, в большей степени – в группе с высоким СРБ ($70,8\pm 3,6$ и $67,4\pm 2,6$ г/л соответственно, $p<0,05$).

Исследование про- и антиоксидантной активности беременных с анемией, результаты которого представлены в таблице, показало повышенную продукцию свободных радикалов в группе с АХЗ в сравнении с ЖДА.

Угнетение эритропоэза при АХЗ сопровождалось избыточной активностью перекисного окисления липидов (ПОЛ) – МДА ($p<0,05$) на фоне снижения антиоксидантного потенциала (каталазы плазмы крови и эритроцитов, сульфгидрильных групп) ($p<0,05$). Беременных с ЖДА отличал повышенный уровень МДА с умеренным возрастанием маркеров антиоксидантной защиты (каталаза плазмы крови, эритроцитов, сульфгидрильных групп). Содержание церулоплазмينا, способного к двойственности в реакциях перекиса, значимо не отличалось во всех группах.

Родоразрешение путем кесарева сечения (КС) выполнено у 13,0% женщин с анемией. Частота ПР среди беременных с АХЗ была в 1,5 раза выше, чем среди беременных с ЖДА. Деторождение в 26-28 нед. и 29-33 нед. составило 4,2 и 4,6% соответственно. Родоразрешение в 34-37 нед. выполнено у 15,8% беременных с АХЗ, 6,5% – истинным железодефицитом ($p=0,03$). ПР чаще встречались в группе с АХЗ, чем с ЖДА, в сроке 29-33 нед. Взаимосвязь неблагоприятных перинатальных исходов с анемией оказалась значительной с учетом манифестации заболевания с ранних сроков /предсу-

ществующей беременности. Частота ПР при уровне гемоглобина беременных менее 110 г/л в 2,75 раза выше в сравнении с нормальным показателем отмечена и другими авторами [22].

Перинатальное неблагополучие определяли более низкие антропометрические параметры новорожденных от матерей с АХЗ в сравнении с ЖДА (2970 ± 280 и 2850 ± 140 г/л), однако без значимых отличий. Взаимосвязь низкого веса новорожденных с анемией матерей с 1-го триместра отмечена и другими авторами [10]. Снижение массы тела и длины новорожденных от анемичных матерей связано с изменением метаболизма железосодержащих ферментов, что согласуется с наблюдениями снижения в мозге плодов мышей с ДЖ, длины и массы плодов [12,17].

Перинатальные исходы при анемии беременных средней степени тяжести ($Hb < 100$ г/л) отличались большей частотой недонашивания (в 2 раза, 17,1% против 8,8%, $p=0,04$) и малого гестационного возраста (в 2 раза, 36,6% против 17,9%, $p=0,001$), по сравнению с беременными с анемией легкой степени, что соответствует данным других авторов [32]. Низкие отметки новорожденных по Апгар (6 баллов) на первой минуте – у 20,8% в группе с АХЗ и 14,8% – ЖДА ($p>0,05$), 7 баллов – у трети новорожденных от всех матерей с анемией и 18,9% – ФБ. Количество новорожденных с 8 баллами оказалось в 1,5 раза выше при АХЗ, чем ЖДА (27,7% против 16,7%, $p=0,04$). Перинатальные последствия хронической гипоксии (100% плацентарная недостаточность в группе с АХЗ и 64,8% – ЖДА) отражала 7-балльная отметка по Апгар у 18,9% новорожденных от матерей с анемией. Снижение значений по Апгар у новорожденных с анемией матерей отмечено и другими авторами [19]. Оценку в 8 баллов на 5-й мин имели 53,1% младенцев в группах с анемией. Количество детей с отметками 9-10 баллов на первой минуте в группе матерей с ЖДА оказалось в 2 раза больше, чем АХЗ (37,9% против 19,3%, $p=0,001$), 5-й мин – значимо не отличалось (26,9% в среднем).

У новорожденных от матерей с АХЗ отмечается повышение показателей инфекционно-воспалительной заболеваемости (омфалита, дакриоцистита, везикулопустулеза, конъюнктивита) в сравнении с ЖДА в 2,7 раза (14,8 и 5,5% соответственно, $p=0,02$), морфофункциональной незрелости – 2 раза (32,7 и 15,7% соответственно, $p=0,003$).

Про- и антиоксидантные факторы в выборках беременных с анемией различного генеза

Параметры оксидантного профиля	Железодефицитная анемия (n=108)	Анемия хронических заболеваний (n=202)	Здоровые беременные	p, c
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	$1,43 \pm 0,1$	$1,78 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,4$	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,02$
Каталаза эритроцитов, мкат/л	$72,6 \pm 1,5$	$88,2 \pm 3,8$	$74,7 \pm 0,9$	$p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,02$
Каталаза в сыворотке крови, мкат/л	$16,4 \pm 1,6$	$28,6 \pm 2,7$	$15,7 \pm 0,5$	$p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,005$
Церулоплазмин, мг/л	$376,3 \pm 11,2$	$393,5 \pm 13,6$	$366,9 \pm 13,5$	$p>0,05$
SH-группы, ммоль/л	$12,6 \pm 0,5$	$18,1 \pm 1,6$	$12,4 \pm 0,4$	$p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,04$

Церебральные повреждения в исходе хронической гипоксии плода отмечены практически у трети в группе с АХЗ и вдвое меньше – ЖДА (29,7 и 16,7% соответственно, $p=0,02$). Гипотрофию имели 21,8% новорожденных, недоношенными оказались 8,9%.

Высокую перинатальную заболеваемость в группах женщин с анемией следует рассматривать как следствие предсуществующей беременности ангиопатии матки, определяющей ишемию плаценты с ранних сроков беременности [1,2,35]. Гипоксические повреждения головного мозга новорожденных от матерей с ДЖ, вероятно, обусловлены дисбалансом процессов поглощения, перераспределения и потребления микроэлемента.

Депонирование железа выступает защитной мерой организма беременной с «инфект-анемией» в условиях конкуренции за микронутриентный ресурс с патогенами. Особенности обмена железа беременных с АХЗ заключались в нарушении пролиферации предшественников эритроидного роста на фоне векторизации индекса INF- γ /IL-4 по Th-1-варианту и повышенных значений СРБ. Констатация острофазовых реакций воспаления с секвестрацией железа в макрофагах соответствовала хронической иммуностимуляции при персистирующей инфекции или аутоиммунном процессе в органах малого таза беременных с АХЗ. Гипоксия, вызванная «инфект-анемией», способствует развитию системной воспалительной реакции с избыточной продукцией свободных радикалов на фоне несостоятельности железосодержащих антиоксидантных ферментов. Степень плацентарной дисфункции при анемии беременных отражает степень адаптационных возможностей. Метаболические реакции плаценты и тканей плода на гипоксию и ОС обусловлены различной активностью компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимального митохондриального дыхания. Снижение оксигенации плаценты беременных с анемией детерминировано различной степенью ОС и нарушением трофики. Низкие компенсаторно-приспособительные реакции у беременных с АХЗ определялись наличием хронической иммуностимуляции за счет высокого инфекционного потенциала, выраженной эндоинтоксикации и ограниченности антиоксидантных резервов.

Меньшая перинатальная заболеваемость при ЖДА обусловлена ранней реализацией лечебно-диагностиче-

ских мероприятий, компенсацией дисметаболических нарушений и восстановлением гомеостаза железа. Степень плацентарной дисфункции при анемии беременных отражает степень адаптационных возможностей. Метаболические реакции плаценты и тканей плода на гипоксию и ОС обусловлены различной активностью компенсаторных механизмов, направленных на поддержание оптимального митохондриального дыхания. Полученные нами данные позволяют утверждать о наличии причинно-следственных связей между анемией беременных и неблагоприятными исходами, большая частота которых при АХЗ обусловлена выраженными дисметаболическими сдвигами.

Заключение. Дезадаптивные сдвиги и степень плацентарной дисфункции у женщин с анемией обусловлены активностью маркеров персистирующего воспалительного процесса с различной степенью оксидативного повреждения.

Снижение компенсаторно-приспособительных ресурсов, неблагоприятно влияющих на ante- и перинатальное благополучие, оказалось более выражено у беременных с АХЗ. Перинатальные последствия у беременных с анемией отражают целесообразность расширения объема обследования в группах с высоким инфекционным риском (цитокинный и оксидантный профили, белков острофазовых реакций воспаления) и эффективность компенсации гипоксических нарушений фетоплацентарного комплекса.

Литература

1. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. под ред. В. Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. / С.В. Апресян. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 536 с.
2. Апресян С.В. Pregnancy and childbirth in extragenital diseases, under ed. V.E. Radzinsky. The 2nd ed. / S.V. Apresyan. - M.: GEOTAR-Media, 2015. - 536 p.
3. Радзинский В.Е. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. 3-е изд., испр. и доп. / В.Е. Радзинский, А.А. Оразмуродов. - М.: Status Praesens, 2018. - 800 с.
4. Радзинский В.Е. Pregnancy of early terms. From pregravid preparation to healthy gestation, 3rd ed. / V.E. Radzinsky, A.A. Orazmuradov. - M.: Status Praesens, 2018. - 800 p.
5. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях / О.А. Рукавицын // Клиническая онкогематология. - 2012. - Т. 5, № 4. - С. 296–304.
6. Рукавитсын О.А. Topical issues of diagnosis and treatment of anemia in chronic diseases / O.A. Rukavitsyn // Clinical haemato-oncology. - 2012. - V.5, №4. - pp.296–304.

7. Abbaspour N. Review on iron and its importance for human health / N. Abbaspour, R. Hurrell, R. Kelishadi // J. Res. Med. Sci. 2014; 19: 164–174.
8. Abdel-Raouf Abdel-Aziz A.R. Pregnancy outcome and the effect of maternal nutritional status / A.R. Abdel-Raouf Abdel-Aziz, D.K. Ali, H.M. Talkhan // J. Egypt Soc Parasitol. 2013; 43(1): 125-132. doi: 10.12816/0006372.
9. Al-Gubory K.H. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes / K.H. Al-Gubory, P.A. Fowler, C. Garrel // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2010; 42: 1634–1650. doi: 10.1016/j.biocel.2010.06.001.
10. Anemia of Inflammation during Human Pregnancy Does Not Affect Newborn Iron Endowment / I. Abioye, S. Park, K. Ripp [et al.] // J. Nutr. 2018; 148(3): 427–436. doi: 10.1093/jn/nxx052
11. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload / Y. Kohgo, K. Ikuta, T. Ohtake [et al.] // Int. J. Hematol. 2008; 88: 7–15. doi: 10.1007/s12185-008-0120-5.
12. Bresgen N. Oxidative stress and the homeodynamics of iron metabolism / N. Bresgen, P.M. Eckl // Biomolecules. 2015; 5, 808–847. doi: 10.3390/biom5020808.
13. Broek van den N.R. Factors associated with preterm, early preterm and late preterm birth in Malawi / Broek van den N.R., Jean-Baptiste R., Neilson J.P. // PLoS One, 2014; 9(3), p. e90128. doi: 10.1371/journal.pone.0090128.
14. Duck K.A. Iron uptake and transport across physiological barriers / K.A. Duck, J.R. Connor // Biomaterials. 2016; 29(4):573-91. doi: 10.1007/s10534-016-9952-2.
15. Effect of dietary iron on fetal growth in pregnant mice / A.C. Hubbard, S. Bandyopadhyay, B.S. Wojczyk [et al.] // Comp Med. 2013; 63(2): 127-135.
16. 2018 Global Nutrition Report / Fanzo J., Hawkes C., Udomkesmalee E. [et al.] 2019; 161 p.
17. Fisher A.L. Iron homeostasis during pregnancy / A.L. Fisher, E. Nemeth // Am J Clin Nutr. 2017; 106 (Suppl 6):1567S–1574S. doi: 10.3945/ajcn.117.155812.
18. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfriz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007; 39: 44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
19. Inflammation and Nutritional Science for Programs/Policies and Interpretation of Research Evidence (INSPIRE) / DJ. Raiten, FA. Sakr Ashour, AC. Ross [et al.] // J. Nutr. 2015; 145:1039S–108S. doi: 10.3945/jn.114.194571.
20. Influence of maternal anemia during pregnancy on placenta and newborns / M. Lelic, G. Bogdanovic, S. Ramic [et al.] // Med Arch. 2014;68(3):184-7. doi: 10.5455/med-arch.2014.68.184-187. DOI: 10.5455/med-arch.2014.68.184-187.
21. Iron deficiency in late pregnancy and its associations with birth outcomes in Chinese pregnant women: a retrospective cohort study / X. Yuan, H. Hu, M. Zhang [et al.] // Nutr Metab (Lond). 2019; 16:30. doi: 10.1186/s12986-019-0360-9. eCollection 2019.
22. Laflamme E.M. Maternal hemoglobin concentration and pregnancy outcome: a study of the effects of elevation in El Alto, Bolivia / E.M. Laflamme // McGill J Med. 2012; 11(1): 47.
23. Lewandowska M. Serum Microelements in Early Pregnancy and their Risk of Large-for-Gestational Age Birth Weight / M. Lewandowska, J. Lubiński // Nutrients. 2020; 12(3): 866. doi: 10.3390/nu12030866
24. Lysosomal proteolysis is the primary degradation pathway for cytosolic ferritin and cytosolic

lic ferritin degradation is necessary for iron exit / Y. Zhang, M. Mikhael, D. Xu [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* 2010; 13: 999–1009. doi: 10.1089/ars.2010.3129.

22. Maternal anaemia and preterm birth: a prospective cohort study / Q. Zhang, C.V. Ananth, Z. Li [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* 2009; 38: 1380–1389. doi: 10.1093/ije/dyp243.

23. Maternal anemia during pregnancy and infant low birth weight: a systematic review and meta-analysis / S. Rahmati, A. Delpishe, M. Azami [et al.] // *Int. J. Reprod. Biomed. (Yazd.)*. 2017; 15: 125–134.

24. Maternal hemoglobin concentrations across pregnancy and maternal and child health: a systematic review and meta-analysis / M.F. Young, B.M. Oaks, S. Tandon [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* 2019; 1450(1):47–68. doi: 10.1111/nyas.14093

25. Milman N. Iron and pregnancy—a delicate balance / N. Milman // *Ann. Hematol.* 85. 2006; 559–565. DOI: 10.1007/s00277-006-0108-2

26. Northrop-Clewes C.A. Interpreting indicators of iron status during an acute phase response—lessons from malaria and human immunodeficiency virus / C.A. Northrop-Clewes //

Ann Clin Biochem. 2008; 45:18–32. doi: 10.1258/acb.2007.007167

27. Oxidative Profile and δ -Aminolevulinic Dehydratase Activity in Healthy Pregnant Women with Iron Supplementation / De Lucca L, Fabiane R, Leticia B.J. [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* 2016; 13(5): 463. doi: 10.3390/ijerph13050463

28. Sangkhae V. Placental iron transport: The mechanism and regulatory circuits / V. Sangkhae, E. Nemeth // *Free Radic Biol Med.* 2019; 133:254–261. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.001.

29. Prenatal Iron Supplementation Reduces Maternal Anemia, Iron Deficiency, and Iron Deficiency Anemia in a Randomized Clinical Trial in Rural China, but Iron Deficiency Remains Widespread in Mothers and Neonates / GGXu. Zhao, Z. Min, J. Yaping [et al.] // *J Nutr.* 2015; 145(8): 1916–1923. doi: 10.3945/jn.114.208678

30. Risk for preterm delivery and low birth-weight are independently increased by severity of maternal anemia / H.L. Kidanto, I. Mogren, G. Lindmark [et al.] // *S Afr Med J.* 2009; 99:98–102.

31. Schmidt P.J. Regulation of iron metabolism by hepcidin under conditions of inflammation / P.J. Schmidt // *J. Biol. Chem.* 2015; 290: 18975–18983. doi: 10.1074/jbc.R115.650150.

32. Scholl T.O. Maternal iron status: Relation to fetal growth, length of gestation, and iron endowment of the neonate / T.O. Scholl // *Nutrition Reviews.* 2011; 69(1):S23–S29. doi: 10.1111/j.1753-4887.2011.00429.x.

33. The effects of oxidative stress on female reproduction: A review / A. Agarwal, A. Apon-te-Mellado, B.J. Premkumar [et al.] // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2012; 10: 49–80. doi: 10.1186/1477-7827-10-49

34. The global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization. Accessed August 28, 2017.

35. The relationship between third trimester maternal hemoglobin and birth weight/length; results from the tertiary center in Turkey / Y. Yildiz, E. Ozgü, S.B. Unlu [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):729–32. doi: 10.3109/14767058.2013.837445

36. Theil E.C. Ferritin protein nanocages - the story / E.C. Theil, C. Elizabeth // *Nanotechnol. Percept.* 2012; 8: 7–16. doi: 10.4024/n03th12a.ntp.08.01.

37. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy / S. Pavord, B. Myers, S. Robinson [et al.] // *Br J Haematol.* 2012; 156:588–600. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.09012.x.

DOI 10.25789/YMJ.2020.71.13

УДК 616.89-008

С.Г. Афанасьев, В.В. Фальтин, С.В. Авдеев,
А.В. Августинович, А.Ю. Добродеев, М.Ю. Волков,
Л.В. Гердт, У.Б. Урмонов

ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ АНЕСТЕЗИИ КСЕНОНОМ И ДЕКСМЕДЕТОМИДИНОМ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ЖЕЛУДКА

НИИ онкологии, Томский НИМЦ РАН: **АФАНАСЬЕВ Сергей Геннадьевич** – д.м.н., проф., зав. отделением, Afanasievsg@oncology.tomsk.ru, SPIN-код: 9206-3037. ORCID: 0000-0002-4701-037. AuthorID: 264236. Researcher ID (WOS): D-2084-2012, **ФАЛЬТИН Владимир Владимирович** – анестезиолог-реаниматолог, SPIN-код: 7209-2620. ORCID: 0000-0002-9989-1979. AuthorID: 809913. Researcher ID (WOS): S-5474-2017, **АВДЕЕВ Сергей Вениаминович** – д.м.н., анестезиолог-реаниматолог, SPIN-код: 8433-4153. ORCID: 0000-0002-4609-9187. AuthorID: 254000. Researcher ID (WOS): S-6135-2017, **АВГУСТИНОВИЧ Александра Владимировна** – к.м.н., с.н.с., SPIN-код: 2952-6119, Researcher ID (WOS): D-6062-2012. AuthorID: 558788. ORCID: 0000-0001-7301-7581, **ДОБРОДЕЕВ Алексей Юрьевич** – д.м.н., в.н.с., SPIN-код: 5510-4043. Researcher ID (WOS): B-5644-2017. Author ID (Scopus): 24832974200. ORCID: 0000-0002-2748-0644, **ВОЛКОВ Максим Юрьевич** – к.м.н., врач хирург, SPIN-код: 8052-9941. ORCID: 0000-0001-6776-4898, **ГЕРДТ Любовь Викторовна** – к.м.н., врач-лаборант, **УРМОНОВ Умиджон Бутабекович** – аспирант, SPIN-код (РИНЦ): 7150-7291. ORCID: 0000-0003-2804-4227. Author ID: 967755.

В продолжение исследования комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией изучено влияние предложенного метода на систему гемостаза по показателям классической коагулограммы и тромбоэластометрии ROTEM. Показано, что комбинация ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией позволяет снизить хирургический стресс-ответ, что отражается в физиологическом состоянии гемостаза, обеспечивает благоприятное течение периоперационного периода и снижение тромбгеморрагических послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: ксенон, дексмететомидин, цитокин, тромбоэластометрия, хирургический стресс, рак желудка.

In the continuation of the study of combined anesthesia with xenon and dexmedetomidine in combination with epidural analgesia, the influence of the proposed method on the hemostasis system was studied according to the indicators of classical coagulogram and Rotem thromboelastometry.

Anesthesia with xenon and dexmedetomidine in combination with epidural analgesia was shown to reduce the perioperative physiologic stress response to surgery and thereby decrease thrombotic and hemorrhagic postoperative complications.

Keywords: xenon, dexmedetomidine, ROTEM, thromboelastometry, surgical stress, gastric cancer.

Введение. Современное понимание реакции организма больного на стресс прочно укоренилось в концепции гомеостаза Уолтера Б. Кэннона [9, 14]. В начале прошлого века нейрохирургом Джорджем Крилом была

выдвинута идея снижения хирургического стресса, заключающаяся в сочетании ингаляции закиси азота и инфильтрации тканей местным анестетиком прокаинам. Позднее он предложил комбинацию седации, местной