

Российский университет дружбы народов  
Национальный медицинский исследовательский  
радиологический центр

V Всероссийская научно-практическая конференция  
«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ  
ГЕМАТОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ»

# **СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ**

**Москва, 2015 г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Тактика ведения больных с пароксизмальной ночной гемоглобинурией. ....	4
<i>Аршанская Е.Г.</i>	
2. Инновационный подход в лечении анемии (на примере пациентов после резекции желудка и кишечника) .....	6
<i>Вялов С.С.</i>	
3. Современные методы формирования донорских когорт (по данным зарубежных литературных источников) .....	7
<i>Гармаева Т.Ц., Зайцев Д.А., Русинов М.А., Коновалова А.А., Куликов С.М.</i>	
4. Изменения в легких у больных лимфомой Ходжкина после химиолучевой терапии, включавшей облучение средостения в суммарных очаговых дозах 40–30–20 Гр .....	13
<i>Даниленко А.А., Шахтарина С.В., Павлов В.В., Афанасова Н.В.</i>	
5. Оценка клинической эффективности гипометилирующей терапии азациитидином у пожилых пациентов с миелодиспластическим синдромом .....	17
<i>Дудина Г.А., Семочкин С.В.</i>	
6. Стабильность кроветворения .....	19
<i>Козинец Г.И., Луговская С.А., Стуков Н.И.</i>	
7. Применение микроРНК плазмы крови для оценки состояния гепатоцитов при хроническом вирусном гепатите С .....	21
<i>Крицкая Л.А., Ниязов А.Р., Гимадиев Р.Р., Лянз О.В., Абрамов А.А., Мазурчик Н.В., Кочетов А.Г., Огурцов П.П.</i>	
8. Значение проточной цитометрии в диагностике и мониторинге терапии лимфопролиферативных заболеваний .....	24
<i>Луговская С.А.</i>	
9. Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците как наиболее точный маркер дефицита железа у детей и подростков .....	26
<i>Мачнева Е.Б., Захарова И.Н., Тарасова И.С.</i>	
10. Применение транзиентной эластографии у пациентов с возвратным гепатитом С после трансплантации печени .....	31
<i>Ниязов А.Р., Крицкая Л.А., Мазурчик Н.В., Вареха Н.В., Зыкин Б.И., Соткин В.Е., Огурцов П.П.</i>	
11. Печеночная маска пароксизмальной ночной гемоглобинурии .....	33
<i>Огурцов П.П., Крицкая Л.А., Мазурчик Н.В.</i>	
12. Влияние дефицита витамина D на формирование устойчивого вирусологического ответа при лечении больных хроническим гепатитом С (генотип 1в) пегилированным интерфероном альфа и рибавирином .....	35
<i>Огурцов П.П., Кухарева Е.И.</i>	
13. Влияние коррекции дефицита витамина D на формирование устойчивого вирусологического ответа при терапии интерфероном альфа и рибавирином больных с хроническим гепатитом С (генотип 1). ....	37
<i>Огурцов П.П., Кухарева Е.И.</i>	
14. Лимфома Ходжкина при ВИЧ-инфекции .....	39
<i>Пивник А.В., Туманова М.В., Дудина Г.А., Дубницкая М.Г., Серегин Н.В., Мухин О.В., Штырлина Е.П.</i>	

15. Лечение острых миелоидных лейкозов у пожилых больных ..... 41  
*Семочкин С.В., Толстых Т.Н., Дудина Г.А.*
16. Анемии при гинекологических и онкогинекологических  
заболеваниях. Собственные результаты ..... 45  
*Стуклов Н.И.*
17. Железо, гепцидин, эритроферрон, ферритин, эритропоэтин как  
маркеры нарушения обмена железа и мишени патогенетической  
терапии при различных анемиях..... 48  
*Стуклов Н.И.*
18. Дифференциальная диагностика и методы коррекции анемий  
в остром периоде инсульта. Собственные результаты..... 54  
*Стуклов Н.И., Сарапова Е.В.*
19. Изменение эритроцитарных показателей периферической крови  
у больных раком шейки матки на фоне лечения ..... 60  
*Сушинская Т.В., Лейгтон Рамирес А., Петров А.Н., Стуклов Н.И.*
20. Рак шейки матки: влияние гистологического варианта и стадии  
заболевания на гемостаз ..... 67  
*Сушинская Т.В., Лейгтон Рамирес А., Петров А.Н., Стуклов Н.И.*
21. Возможности лечения лекарственного гепатита  
при онкохимиотерапии ..... 75  
*Тарасова О.И.*
22. Лимфомы, ассоциированные с ВИЧ и вирусными гепатитами.  
Современное состояние проблемы ..... 81  
*Чистякова А.В., Стуклов Н.И., Туманова М.В., Пивник А.В.*
23. Отдаленные последствия облучения щитовидной железы  
при лечении больных лимфомой Ходжкина ..... 84  
*Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В.*

# 1 ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИЕЙ

**Аршанская Е.Г.**

*ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы  
ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва*

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) – редкое, приобретенное клональное заболевание крови, характеризующееся нарушением функции костного мозга, хроническим комплемент-опосредованным гемолизом и тромбозами. Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза – 30 лет.

Заболевание возникает в результате соматической мутации в гене фосфатидилинозитолгликана класса А (PIG-A), которая приводит к уменьшению или полному исчезновению GPI якорных белков системы комплемента CD55 и CD59 (ПНГ-клон), определяющих чувствительность клеток к комплемент-опосредованному лизису. Проточная цитометрия является «золотым стандартом» диагностики заболевания и позволяет выявить ПНГ-клон с точностью до 0,01%.

Для пациентов с данной нозологией характерна мультисистемность клинических проявлений вследствие внутрисосудистого гемолиза, недостаточности костного мозга и тромбозов. Тромбозы при ПНГ имеют любую локализацию (печень, брыжейка, головной мозг, кожные вены) и являются ведущей причиной осложнений и смерти.

Большинство терапевтических опций являются лишь симптоматической терапией, предназначенной для коррекции тех или иных осложнений: гемотрансфузионная терапия, применение стимуляторов эритропоэза и антикоагулянтов. Трансплантация аллогенного костного мозга является единственным ради-

кальным методом лечения, но высокая посттрансплантационная летальность, а также внедрение таргетной терапии ограничивают применение данного метода.

Единственным патогенетическим препаратом, действующим на основное звено патогенеза заболевания, является экулизумаб – моноклональное антитело к C5 компоненту комплемента. Препарат с высокой аффинностью связывается с C5 компонентом комплемента и блокирует терминальный каскад активации комплемента, т.е. формирование МАК. В последовательных международных клинических исследованиях показано, что лечение экулизумабом хорошо переносится, клинически значимо уменьшает внутрисосудистый гемолиз, существенно снижает частоту тромботических событий и потребность в трансфузиях, повышает качество жизни.

## 2 ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИИ (НА ПРИМЕРЕ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА И КИШЕЧНИКА)

**Вялов С.С.**

*Российский университет дружбы народов, Москва*

*Клиника GMS, Москва*

**Цель исследования:** изучение клинической эффективности и профиля безопасности липосомального железа в лечении железодефицитных состояний.

**Материал и методы.** Для изучения эффективности терапии липосомальным железом (Сидерал Форте) проведена оценка терапии у 80 пациентов, перенесших резекцию желудка и кишечника в связи с опухолевыми заболеваниями и имеющих дефицит железа и железодефицитную анемию средней тяжести, вызванные невоспалительной причиной.

**Результаты.** У всех пациентов с дефицитом железа на фоне терапии отмечалась положительная динамика, среднее повышение уровня гемоглобина составило +6,8 г/л в неделю, +37,5 г/л за четыре недели терапии. Среднее повышение уровня железа сыворотки за первую неделю терапии составило +6,8 мкмоль/л, за четыре недели терапии – +11,0 мкмоль/л. Среднее повышение уровня ферритина за первую неделю терапии составило +11,0 мкг/л, за вторую неделю – +33,5 мкг/л, за четыре недели – +134,0 мкг/л.

**Выводы.** Среди препаратов, применяемых для лечения железодефицитных состояний, приоритетом выбора по сравнению с препаратами атомарного двух- и трехвалентного железа является липосомальное железо (Сидерал Форте), оказывающее выраженное действие по восстановлению уровня железа и обладающее высоким профилем безопасности.

## **3 СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФОРМИРОВАНИЯ ДОНОРСКИХ КОГОРТ (ПО ДАННЫМ ЗАРУБЕЖНЫХ ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ)**

**Гармаева Т.Ц.<sup>1,2</sup>, Зайцев Д.А.<sup>1</sup>, Русинов М.А.<sup>1</sup>,  
Коновалова А.А.<sup>1</sup>, Куликов С.М.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава  
России, Москва*

*<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва*

В современных публикациях мировых служб крови как развитых, так и развивающихся стран оценка вирусной безопасности трансфузий проводится только с помощью количественного показателя – остаточного риска трансфузионного инфицирования (ОРТИ) гемотрансмиссивными вирусными инфекциями реципиентов компонентов крови, доноров компонентов крови [1–4]. Для оценки ОРТИ требуется постоянно выполнять мониторинг вирусологического статуса доноров и реципиентов компонентов крови. Причем проводить процедуры мониторинга следует одновременно и параллельно в этих двух когортах [5]. Для пациентов, получающих плановую цитостатическую и иммуносупрессивную терапию с высокой трансфузионной нагрузкой в виде многочисленных трансфузий от разных доноров, целесообразно внедрить дополнительное, более чувствительное лабораторное тестирование компонентов крови, поступающих непосредственно в клинические подразделения.

Одной из главных составляющих комплексного подхода в решении глобальной проблемы вирусной безопасности – снижения ОРТИ являются управление и контроль донорской популяции, сформированной на принципах добровольности и безвозмездности. Принцип безвозмездности донаций служит основополагающим в обеспечении вирусной безопасности трансфузий, так как позволяет в десятки раз снизить высокие показатели ОРТИ [1–3]. Но для объективной оценки динамики показателей вирусной безопасности

следует с помощью современных инструментов отбора создавать управляемую, специализированную донорскую когорту, например, для определенных групп пациентов – реципиентов многочисленных компонентов крови: больных гемобластозами, депрессиями кроветворения, гемофилией.

За последние 10–15 лет произошли принципиальные изменения популяции доноров: изменились основные качественные характеристики современной донорской когорты, которые в настоящее время нуждаются в изучении путем проведения научных эпидемиологических исследований. В настоящее время основу этой популяции составляют молодые люди, значительное большинство которых вакцинированы против вируса гепатита, имеющие соответственно и другой вирусологический статус, и другие факторы риска в отличие от лиц, которые приходили на станции переливания крови 20–30 лет назад.

Опираясь на публикации, посвященные современным инструментам организации специализированных донорских когорт, можно систематизировать (составлять рейтинг) основные факторы риска, на которые следует обращать первостепенное внимание, например, с помощью специально разработанных донорских опросников, инструкций, регламентов, позволяющих максимально корректно и вместе с тем наиболее эффективно проводить данные мероприятия и использовать их результаты. При этом мы учитывали глубоко научные подходы, не касаясь ранее описанных, в том числе маркетинговых, технологий [6]. В статье J. Philip и соавт. [3] подчеркнута, что существенное снижение резидуального риска особо опасными гемотрансмиссивными вирусными инфекциями, такими как вирусы гепатитов В и С, вирус иммунодефицита человека (ВГВ и ВГС, ВИЧ), среди доноров компонентов крови обусловлено переходом на безвозмездное донорство, а также принципиальным отводом от донаций лиц, имеющих профессиональные факторы риска, в частности медицинский персонал клиник. В этой же



статье указано на более высокие значения показателей инфицированности этими вирусами лиц в возрастной когорте 20–39 лет, чем среди лиц от 40 лет и старше, связанные с повышенным интересом более молодых людей к приему наркотических средств и сексуальной активностью, доказанными на основании данных соцопроса о наличии факторов риска. Хотя, по данным этих же авторов в целом и других исследователей [2, 7], для трансмиссии ВГВ и ВГС половой путь в рейтинге значимости оценок занимает не всегда первые позиции и эпидемиологические оценки этого фактора риска требуют дополнительных уточнений и детализации. Также ряд авторов [2] указывают на несомненную помощь в отборе потенциальных доноров оценки образовательного уровня обратившихся кандидатов, что полностью согласуется с данными о выявленной корреляции уровня образования пациентов с фактом инфицирования ВГС [8].

Распространенность гемотрансмиссивных вирусных инфекций среди первичных доноров может быть близкой к общепопуляционной, но для того, чтобы привлекать донора к бесплатной кроводаче, необходимо выполнить отборочный скрининг на предмет уточнения: готов ли и годится ли данный кандидат к выполнению акта безвозмездного донорства. Причем скрининговые процедуры не подразумевают только лабораторное тестирование вирусологического статуса. Так, китайские ученые предприняли довольно успешную попытку провести скрининг доноров с помощью опросников, определяющих поведенческие установки кандидатов [9]. При выявлении значимости оценки поведенческого риска потенциальные кандидаты однозначно не включались в специализированные донорские когорты.

Опыт формирования донорских групп широко описан службой крови Австралии, где повторные доноры составляют 83% общей донорской когорты [2]. Показано, что первичные доноры за период 2005–2011 гг. составили 17%. И именно первичные доноры

составляли 90% от числа всех доноров, у которых были обнаружены положительные маркеры вирусных инфекций в указанный период времени. Именно поэтому рекрутинг доноров должен быть широкомасштабным и всеохватывающим, но отбор и скрининг доноров, их селекция и мониторинг вирусологического статуса с оценкой ОРТИ по социально значимым вирусным инфекциям – это задача высокопрофессиональных научных коллективов ученых и сотрудников службы крови мультидисциплинарных специальностей. В Австралии [2] достаточно низкие значения ОРТИ, кроме ОРТИ ВГВ (примерно 1 на 764 000), что подтверждает высокий уровень обеспечения безопасности трансфузий службой крови и позволяет позиционировать ее как одну из самых эффективных в мире, тем не менее авторы предупреждают о том, что реальный риск инфицирования остается всегда, поэтому предлагают быть предельно внимательными в изучении донорских когорт.

Основной составляющей безвозмездного донорства служит самоотвод доноров. Распространенность гемотрансмиссивных инфекций среди первичных доноров намного выше, чем среди всех других групп доноров [3, 7], что однозначно указывает на важность проведения предварительных образовательных программ для потенциальных кандидатов, их обучения и воспитания с целью понимания причин самоотвода и отсрочки донаций. Инцидентность впервые обнаруженных случаев вирусной инфекции, измеряемая темпами сероконверсии среди повторных доноров, намного ниже, чем в общей популяции. Этот показатель должен поддерживаться эффективным опросом среди повторных доноров для оценки последствий, так называемого рискованного поведения [2]. Как показали ученые из Австралии [2], факторы риска, обнаруженные у доноров с положительными тестами на маркеры вирусных инфекций при параллельном одновременном анкетировании доноров и группы общей популяции, отличались

среди доноров компонентов крови. Было выявлено, что практически 1/5 часть доноров, у которых впервые были обнаружены положительные тесты на маркеры вирусных инфекций, допускали «рисковое поведение», что было выявлено по результатам интервью уже после донаций. Но если бы полученные данные из опросника были известны до кроводачи, то донор мог быть своевременно отведен для дообследования и принятия последующих решений. Минимизация рисков некомплаентного поведения доноров компонентов крови чрезвычайно важна, потому что уменьшает риски сбора и заготовки компонентов от потенциально инфицированных лиц в серонегативный период.

Таким образом, современные механизмы планирования и управления когортами доноров в условиях неуклонно возрастающих потребностей в компонентах крови при оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи играют порой решающее значение для выбора адекватного подхода к формированию специализированной донорской популяции, мониторинга оценки факторов риска и ОРТИ у повторных доноров.

### **Литература**

1. *Zou S., Stramer S., Dodd R.* Donor testing and risk: current prevalence, incidence, and residual risk of transfusion-transmissible agents in US allogeneic donations // *Transfusion Med. Rev.* 2012. Vol. 26. № 2. P. 119–128.
2. *Transfusion-transmissible infections in Australia: 2012 Surveillance Report* / Ed. by T. Lucky, C. Seed. The Kirby Institute, The University of New South Wales and Australian Red Cross Blood Service (Australia 2005-2011) TTI surveillance report, 2012 // <http://www.kirby.unsw.edu.au> and <http://www.transfusion.com.au>.
3. *Philip J., Sarkar R.S., Kumar S., Patbak A.* Changing trends of transfusion transmitted viral infections among blood donors in the last decade – a 10-year study in a large tertiary care blood bank (2000–2009) // *MJAFI.* 2012. Vol. 68. P. 28–32.

4. Куликов С.М., Гармаева Т.Ц., Зингерман Б.В. и др. Вирусная безопасность гемотрансфузий и методы ее оценки // Гематология и трансфузиология. 2008. Т. 53. № 4. С. 3–5.
5. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М. Донор и реципиент – сцепленные объекты для изучения в популяционных эпидемиологических исследованиях // Гематология и трансфузиология. 2014. Т. 59. № S1. С. 16–17.
6. *Gonçalez T, Sabino E.C., Chamone D.F.* Trends in the profile of blood donors at a large blood center in the city of São Paulo, Brazil // *Rev. Panam. Salud. Publica / Pan. Am. J. Public Health.* 2003. Vol. 13. № 2/3. P. 144–148.
7. *Murphy E.L., Bryzman S.M., Glynn S.A. et al.* For the retrovirus epidemiology donor study (REDS\*). Risk factors for hepatitis C virus infection in United States blood donors // *Hepatology.* 2000. Vol. 31. P. 756–762.
8. Гармаева Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.
9. *Li C., Xiao X., Yin H. et al.* Prevalence and prevalence trends of transfusion transmissible infections among blood donors at four chinese regional blood centers between 2000 and 2010 // *J. Transl. Med.* 2012. Vol. 10. P. 176 // <http://www.translational-medicine.com/content/10/1/176>. doi:10.1186/1479-5876-10-176.

## **4 ИЗМЕНЕНИЯ В ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ, ВКЛЮЧАВШЕЙ ОБЛУЧЕНИЕ СРЕДОСТЕНИЯ В СУММАРНЫХ ОЧАГОВЫХ ДОЗАХ 40–30–20 Гр**

**Даниленко А.А.<sup>1</sup>, Шахтарина С.В.<sup>1</sup>, Павлов В.В.<sup>1</sup>, Афанасова Н.В.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> Отделение лучевой и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИРЦ, Обнинск*

*<sup>2</sup> Отделение рентгенодиагностики МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала НМИРЦ, Обнинск*

**Актуальность.** В течение последних десятилетий в лечении больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) произошли значительные изменения, позволившие излечивать 80–90% больных. Однако в результате изучения отдаленных последствий лечения установлено, что они способны существенно ухудшить качество жизни. Одним из таких осложнений лечения ЛХ является формирование лучевого фиброза легких, развивающегося у 90% пациентов. В связи с этим в лучевой терапии (ЛТ) наметилась тенденция не только в сторону уменьшения объемов облучения, но и снижения суммарной очаговой дозы (СОД).

В исследованиях периода 1998–2008 гг. нами была показана возможность уменьшения СОД облучения при химиолучевом лечении больных ЛХ без снижения терапевтического эффекта.

**Цель исследования:** изучить на основании клинических и рентгенологических данных изменения в легких у первичных больных ЛХ после химиолучевого лечения с применением химиотерапии (ХТ) по схемам COPP, ABVD, BEACOPP и ЛТ, включавшей облучение средостения в СОД 30–20 Гр в традиционном режиме фракционирования дозы облучения.

**Материал и методы.** В исследование включено 192 первичных больных ЛХ, у которых при химио-

лучевом лечении область средостения подвергалась облучению. Больные получили лечение в период с 1998 по 2008 г. Когорта состояла из 50 (26%) мужчин и 142 (74%) женщин. Больные находились в возрасте от 15 до 66 лет, медиана – 27 лет.

Распространенность процесса оценивалась в соответствии с клинической классификацией (Ann-Arbor, 1971) в модификации, принятой в Cotswolds (1989). Массивное медиастинальное поражение имелось у 52 из 192 (27%) больных.

В зависимости от схемы проводимой ХТ больные ЛХ разделены на следующие группы: первая группа – 34 чел., получавших ХТ по схеме СОРР; вторая группа – 125 чел., ХТ которым проводилась по схеме АВВД; третья группа – 33 человека, получивших ХТ по схеме ВЕАСОРР. Подведенная к области средостения СОД облучения составила у больных первой группы 20–22 Гр, второй группы – 24–30 Гр, третьей группы – 30 Гр.

Для изучения изменений в легких, обусловленных воздействием цитостатиков и облучения, проанализированы классические и цифровые обзорные рентгенограммы, линейные и цифровые томограммы органов грудной полости, сделанные до лечения, на различных его этапах, после окончания облучения средостения и в процессе наблюдения – через 3, 6, 12, 24, 36, 48, 60 месяцев после завершения программы лечения.

Ранние и поздние лучевые повреждения легких оценены и систематизированы в соответствии с классификациями М.С. Бардычева, А.Ф. Цыба и шкалой LENT-SOMA.

**Результаты.** На различных этапах ХТ у 49 из 192 чел. (25,5%) на рентгенограммах легких определялся патологический по структуре тяжистый легочный рисунок, обусловленный расширением и увеличением количества легочных сосудов, уплотнением интерстициальной ткани вокруг них, вплоть до сосудов IV–V порядка. Патологический процесс диффузный двусторонний, «воздушные» бронхограммы отсутствовали. У 8 из 49 чел. (16,3%) выявлена очаговая или сливная инфильтрация

легочной ткани, у 3 чел. (6,1%) – уплотнение междолевой плевры, внутритканевых септ. Рентгенологические признаки цитостатического воздействия: в первой группе – у 6 из 34 чел. (17,6%), во второй – у 36 из 125 чел. (28,8%), третьей – у 7 из 33 чел. (25,5%). Диффузные интерстициальные изменения стромы легких (усиленный легочный рисунок) отмечались у больных всех групп; очаговая или сливная инфильтрация легочной ткани – только у пациентов второй группы. Клинические проявления легочной токсичности также имели место только у пациентов второй группы (4 из 125 чел., 3,2%). Фиброзные изменения легких, связанные с воздействием цитостатиков (вне поля облучения средостения), отсутствовали.

Рентгенологические признаки ранних проявлений лучевого воздействия на легкие выявлены у 61 из 192 пациентов (31,8%): лучевая реакция – у 28 (14,6%), лучевой пневмонит – у 33 (17,2%).

Поздние лучевые изменения в легких обнаружены у 73 из 192 чел. (38%): фиброзные изменения легких I степени зарегистрированы у 68 из 192 чел. (35,4%), II степени – у 5 чел. (2,6%). Фиброз III степени и цирроз легких отсутствовали.

Полученные данные сопоставлены с частотой поздних лучевых повреждений легких у больных ЛХ, получивших лучевое и химиолучевое лечение с облучением области средостения в СОД 40 Гр в период с 1968 по 1978 г. (лучевая терапия) и с 1978 по 1998 г. (химиолучевая терапия) (см. таблицу).

**Таблица.** Частота поздних лучевых изменений в легких после лучевой и химиолучевой терапии больных ЛХ в зависимости от СОД облучения средостения

Программа лечения	Количество больных	Количество больных с рентгенологическими признаками фиброза легочной ткани			
		Всего	Степень фиброза		
			I	II	III
ЛТ 40 Гр	180	171 (95%)	111 (61,7%)	31 (17,2%)	29 (16,1%)
ХТ + ЛТ 40 Гр	119	92 (77,3%)	69 (57,9%)	22 (18,5%)	1 (0,9%)
ХТ + ЛТ 20–30 Гр	192	73 (38%)	68 (35,4%)	5 (2,6%)	0

### **Выводы**

1. Рентгенологические признаки токсических изменений в легких вследствие цитостатиков отмечались при ХТ СОРР, АВВД, ВЕАСОРР; клинически значимые проявления встречались при ХТ АВВД, что связано с наибольшей суммарной для одного цикла дозой блеомицина.
2. После химиолучевой терапии с подведением к средостению СОД облучения 30–20 Гр формирование фиброза легких встречается в 2–2,5 раза реже, чем после самостоятельной ЛТ или химиолучевой терапии с использованием СОД 40 Гр соответственно.
3. Меньшая частота фиброза легких, сформировавшегося после химиолучевой терапии с использованием СОД 40 Гр, по сравнению с самостоятельной ЛТ с такой же СОД связано с поэтапным сокращением поля облучения средостения в процессе химиолучевой терапии.



## **5** ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ГИПОМЕТИЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ АЗАЦИТИДИНОМ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

**Дудина Г.А.<sup>1</sup>, Семочкин С.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Отдел гематологии МКНЦ, Москва

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава  
России, Москва

**Цели и задачи исследования:** изучение клинической эффективности азацитидина в более широком спектре клинических проявлений миелодиспластического синдрома (МДС), включая тяжелые нарушения функции костного мозга, соматическую декомпенсацию и осложнения течения болезни у пациентов старше 60 лет.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 16 больных с МДС высокого и промежуточного 1 риска прогрессирования в острый лейкоз (девять мужчин и семь женщин) в возрасте от 60 до 78 лет. Средний возраст составил 67 лет. У семи больных диагностирован МДС высокого риска, у пяти – МДС промежуточного 2 риска, у четырех пациентов – МДС с промежуточным 1 риском. Отсутствие изменений кариотипа выявлено у шести пациентов. У десяти больных установлены следующие изменения кариотипа: у одного пациента – анеусомия (моносомия X), у двух – моносомия 7, у одного – делеция 5q, у шести пациентов – множественные клональные перестройки. После проведенного обследования больные получали лечение препаратом азацитидин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> п/к ежедневно в течение семи дней. Суммарная доза препарата за один цикл терапии азацитидином составляла 525 мг/м<sup>2</sup>. Оценка результатов проводилась после четвертого цикла лечения.

**Результаты.** При анализе клинического эффекта препарата азацитидин установлено, что до нача-

ла лечения средний уровень гемоглобина составил  $68,8 \pm 4,1$  г/л. После проведения четырех циклов –  $94,5 \pm 6,3$  г/л ( $p = 0,05$ ). Количество тромбоцитов в гемограмме увеличилось с  $(71,6 \pm 6,0) \times 10^9$  до  $(142,6 \pm 4,5) \times 10^9$  ( $p < 0,001$ ). Отмечено снижение бластных клеток в костном мозге с  $13,9 \pm 2,0$  до  $3,7 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,01$ ) после проведения четвертого цикла. При этом количество трансфузий эритроцитарной массы уменьшилось в среднем с пяти до трех доз, что свидетельствовало об отсутствии прямой корреляционной зависимости повышения уровня гемоглобина на фоне лечения от дозы перелитой эритроцитарной массы.

Наиболее частыми нежелательными явлениями при лечении азациитидином являлись гематологические реакции (63%), включающие тромбоцитопению, нейтропению, анемию. Цитопенические осложнения в большинстве случаев не требовали изменения цикла терапии.

По стандартным критериям В.Д. Cheson и соавт. установлены следующие результаты: полный ответ был зарегистрирован у двух пациентов, частичный ответ – у четырех, стабилизация состояния получена у трех больных, костномозговая ремиссия – у пяти, прогрессия заболевания – у двух пациентов.

**Заключение.** Таким образом, азациитидин оказывает положительный клиничко-гематологический эффект при лечении больных старше 60 лет с МДС.

Пациенты, ответившие на терапию азациитидином, не нуждаются в трансплантации костного мозга, курсах интенсивной химиотерапии. Уменьшается их потребность в гемотрансфузиях, что в свою очередь существенно улучшает качество жизни, а также исключает расходы на коррекцию осложнений вследствие интенсивной химиотерапии и снижает затраты на поддерживающую терапию.

## 6 СТАБИЛЬНОСТЬ КРОВЕТВОРЕНИЯ

**Козинец Г.И., Луговская С.А.<sup>1</sup>, Стулков Н.И.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Минздрава России, Москва*

*<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва*

Консерватизм кроветворения проявляется в стабильности – своевременности адекватной адаптационной реакции его на постоянно меняющиеся условия жизни. Ибо в нашем случае стабильность рассматривается как динамическое временное обеспечение устойчивости при изменении ситуации, способной повлиять на консерватизм процесса гемопоэза. Это позволяет алгоритму последнего подниматься на все более высокие в медицинском и эволюционном смысле уровни устойчивости, соответствующие предъявляемым требованиям жизнедеятельности (профессии) людей и условиям их существования.

Память гемопоэза была выработана в процессе эволюции человека в качестве необходимого элемента (способа) его выживания. К этой категории свойств кроветворения можно отнести:

- а) «память» о перенесенных заболеваниях (преимущественно инфекционных), которая обязана синтезу специфических антител иммунокомпетентными клетками (В-лимфоцитами), длительное время вырабатываемыми системой кроветворения после реабилитации заболевших (или вследствие профилактической вакцинации здоровых людей);
- б) физиологическую «память», которой обладают органы женского организма, ежемесячно теряющего определенное количество крови в детородном возрасте во время овуляции;
- в) весьма близко к последней относится «память» кроветворных органов профессиональных доноров, периодически сдающих кровь (донации);

г) непредвиденные кровопотери вследствие различного рода травм, ранений, особенно во время военных противостояний. Последнее описано нашим замечательным военным хирургом Н.И. Пироговым, который в своих записках отмечал, что солдаты, выжившие после ранений, сопровождающихся обильными кровопотерями, при последующих ранениях переносят потерю крови значительно легче (если, конечно, эта кровопотеря не оказалась фатальной). Восстановление организма таких солдат также происходило более быстро и полноценно.

Таким образом, перечисленные ипостаси многоэтапного процесса кроветворения по сути обеспечивают стабильность продолжения жизни на Земле.

### **Литература**

1. *Козинец Г.И., Высоцкий В.В.* Кровь. М.: Практическая медицина, 2014. 208 с.

## 7 ПРИМЕНЕНИЕ микроРНК ПЛАЗМЫ КРОВИ ДЛЯ ОЦЕНКИ СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ С

**Крицкая Л.А., Ниязов А.Р., Гимадиев Р.Р.,  
Лянг О.В., Абрамов А.А., Мазурчик Н.В.,  
Кочетов А.Г., Огурцов П.П.**

*Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической  
лабораторной диагностики РУДН, Москва*

**Актуальность.** МикроРНК – подвид рибонуклеиновых кислот, которые имеют длину около 22 нуклеотидов и участвуют в посттранскрипционной регуляции генов [1]. Показано, что уровень экспрессии ряда микроРНК ассоциирован с эффективностью лечения и течением вирусного гепатита С [2]. Кроме того, многие виды микроРНК связаны с развитием фиброза и других изменений в печени [3].

**Цель исследования:** оценить корреляции между рядом параметров, характеризующих течение хронического вирусного гепатита С (ХГС), и уровнями микроРНК 16-5p, 199a-5p, 196-5p, 491-5p и 122-5p на фоне комбинированной терапии пегилированными интерферонами альфа и рибавирином по массе тела.

**Материал и методы.** В исследование было включено 43 человека, из которых 12 (27,9%) больных с ХГС без цирроза, 11 (25,6%) с устойчивым вирусологическим ответом (УВО+) после проведенной противовирусной терапии (ПВТ), 10 (23,3%) с неэффективной ПВТ (УВО-) и 10 (23,3%) составили контрольную группу практически здоровых доноров.

Средний возраст больных вирусным гепатитом С (ВГС) составил  $38,03 \pm 9,94$  года и колебался от 21 до 64 лет, средний возраст добровольцев –  $34,6 \pm 10,41$  года.

Для анализа микроРНК производили забор 1 мл цельной крови, после чего из плазмы крови выделяли тотальную микроРНК, проводили реакцию обратной

транскрипции и ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием наборов согласно инструкциям производителя Exiqon (Дания) [4]. Анализ проводили на термоциклере Rotor-Gene 3000.

Статистическая обработка данных исследования была проведена с помощью программного обеспечения SPSS 17.0, Microsoft Excel 2010.

**Результаты.** Плазменные уровни трех исследуемых микроРНК (16-5р, 199а-5р и 491-5р) достоверно не отличались среди пациентов с ВГС и контрольной группы ( $p = 0,057$  и  $p = 0,531$  соответственно), а микроРНК 196-5р обнаруживались в сверхмалых концентрациях. Только микроРНК 122-5р была достоверно повышена у больных ВГС по сравнению с контрольной группой ( $p = 0,007$ ).

Также были обнаружены достоверные различия уровней микроРНК 16-5р и микроРНК 122-5р между группами с эффективным лечением ВГС и неэффективным ( $p = 0,026$  и  $p = 0,003$ ).

Были проанализированы корреляции между уровнями микроРНК 16-5р, 199а-5р, 196-5р, 491-5р и 122-5р и количеством вирусной РНК в крови пациентов, уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и степенью фиброза.

Для микроРНК 16-5р, 199а-5р, 196-5р и 491-5р корреляций выявлено не было. Обнаружена корреляция между уровнем микроРНК 122-5р и количеством вирусной РНК в крови пациентов ( $r = 0,725$ ;  $p \geq 0,01$ ,  $n = 29$ ), также обнаружена корреляция между уровнем микроРНК 122-5р и уровнем АЛТ в крови пациентов ( $r = 0,580$ ;  $p \geq 0,01$ ,  $n = 30$ ), корреляции между уровнем микроРНК 122-5р и степенью фиброза обнаружено не было.

**Выводы.** Результаты наших исследований показывают, что уровни плазменных микроРНК, а именно микроРНК 16-5р и 122-5р, могут служить критерием оценки эффективности лечения для корректировки тактики терапевтического подхода.

Уровень микроРНК-122 плазмы крови может служить критерием патологических процессов в клетках печени и отражать степень выраженности вирусного процесса.

### **Литература**

1. *Pereira DM, Rodrigues PM, Borralbo PM, Rodrigues CM.* Delivering the promise of miRNA cancer therapeutics // *Drug Discov. Today.* 2013. Vol. 18. № 5–6. P. 282–289.
2. *Duan XQ, Li SL, Li YJ. et al.* The role of microRNA in hepatitis C virus replication // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2013. Vol. 1. № 2. P. 125–130.
3. *Boštjančič E, Bandelj E, Luzar B. et al.* Hepatic expression of miR-122, miR-126, miR-136 and miR-181a and their correlation to histopathological and clinical characteristics of patients with hepatitis C // *J. Viral. Hepat.* 2015. Vol. 22. № 2. P. 146–157.
4. *Blondal T, Jensby Nielsen S, Baker A. et al.* Assessing sample and miRNA profile quality in serum and plasma or other biofluids // *Methods.* 2013. Vol. 59. № 1. P. S1–6.

## **8** ЗНАЧЕНИЕ ПРОТОЧНОЙ ЦИТОМЕТРИИ В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ ТЕРАПИИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Луговская С.А.**

*ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Минздрава России,  
Москва*

Гистогенетической неоднородности лимфопрولیферативных заболеваний (ЛПЗ) соответствуют разнообразие их клинического течения и различная чувствительность к терапии, что определяет в конечном итоге прогноз заболевания. Диагностика ЛПЗ основана на морфологическом исследовании цитологического и/или гистологического субстрата опухоли, однако за морфологическим образом лимфоцита могут скрываться разнообразные заболевания, более точная характеристика которых невозможна без проведения иммунологического исследования (иммуногистохимия, иммуноцитохимия, проточная цитофлуориметрия). Эти методы позволяют определить принадлежность опухолевых клеток к определенной линии, стадии В- или Т-клеточной дифференцировки, подтвердить клональный характер В-клеточной пролиферации, выявить коэкспрессию антигенов, молекулярных маркеров, характерных для конкретной опухоли (например, CD5, bcl-2, циклин-D1), определить мишени для таргетной терапии с последующим мониторингом остаточного опухолевого клона. Корректная диагностика ЛПЗ является ключевым моментом успешного их лечения.

Проточная цитофлуориметрия является быстрым, высокочувствительным методом, позволяющим фокусироваться на опухолевой клеточной популяции, используя мембраносвязанные и внутриклеточные белки в качестве мишеней. Это позволяет использовать метод в специфической диагностике, классификации В-клеточных ЛПЗ (В-ЛПЗ) и мониторинге



минимальной остаточной болезни. В настоящее время установлены основные иммунофенотипические характеристики опухолевых клеток при различных вариантах В-ЛПЗ. Однако нередко иммунологический фенотип опухолевых В-лимфоцитов не соответствует классической его характеристике, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Все это указывает на необходимость поиска новых маркеров в дифференциальной диагностике В-ЛПЗ. В последние годы в связи с внедрением в практику четырех-восьмицветной и более многопараметрической проточной цитометрии, новых моноклональных антител появились данные об использовании ряда информативных дополнительных маркеров в дифференциально-диагностической панели типирования В-ЛПЗ, что позволяет получить дополнительную информацию об иммунологической характеристике опухолевых клеток и использовать эти данные в дальнейшем мониторинге опухолевой популяции.

## **9 СРЕДНЕЕ СОДЕРЖАНИЕ ГЕМОГЛОБИНА В РЕТИКУЛОЦИТЕ КАК НАИБОЛЕЕ ТОЧНЫЙ МАРКЕР ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ**

**Мачнева Е.Б.<sup>1</sup>, Захарова И.Н.<sup>1</sup>, Тарасова И.С.<sup>2</sup>**

*<sup>1</sup> ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия  
последипломного образования» Минздрава России,  
Москва*

*<sup>2</sup> ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава  
России, Москва*

Поиск оптимальных методов выявления дефицита железа (ДЖ) на как можно более ранних стадиях является чрезвычайно актуальным. Это связано прежде всего с высокой распространенностью железодефицитных состояний (ЖДС) в мире – по данным ВОЗ, ими страдают более 3 млрд людей [1], а также с теми негативными последствиями для состояния здоровья человека, к которым ведет ДЖ. Железосодержащие белки (цитохромы, железосеропроотеиды, миоглобин, гемоглобин (Hb), оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутаза и т.д.) представлены во всех органах и тканях, и нарушение их функций ведет к нарушению целого ряда жизненно важных процессов [2]. Особенно выраженное влияние ДЖ оказывает на состояние здоровья детей, приводя к нарушению эритропоэза и развитию железодефицитной анемии (ЖДА) [3]. Кроме того, у детей раннего возраста ДЖ оказывает негативное влияние на процессы формирования центральной нервной системы, что может иметь отдаленные последствия для развития ребенка [4].

Для диагностики ДЖ чаще всего используют гематологические показатели, такие как Hb, гематокрит (Ht), количество эритроцитов (RBC), количество ретикулоцитов (Ret), цветовой показатель (ЦП) и эритроцитарные индексы (средний объем эритроцита – MCV, среднее содержание Hb в эритроците – MCH, средняя концентрация Hb в эритроците – MCHC, ширина рас-

пределения эритроцитов по объему – RDW), так как они наиболее доступны в амбулаторных условиях, а их определение не является материально затратным. Биохимические показатели менее доступны в амбулаторной практике, требуют забора крови из вены, их определение является материально затратным.

Поскольку традиционно используемые гематологические показатели характеризуют зрелые эритроциты, ДЖ должен существовать достаточно длительное время, чтобы привести к их изменению. В то же время раннее выявление ЖДС позволит начать их лечение и поможет предотвратить развитие нежелательных последствий ЖДА. Поэтому в настоящий момент стоит задача поиска новых, более чувствительных, специфичных и экономически выгодных показателей ДЖ в амбулаторных условиях. Одним из таких показателей может стать среднее содержание Hb в Ret (CHr). Определение CHr по сравнению с определением концентрации Hb, эритроцитарных индексов и биохимических показателей обладает рядом преимуществ: CHr дает более реальное представление о запасах железа в костном мозге; CHr не подвержен биологическим колебаниям (не зависит от приема пищи, а также наличия воспаления в организме); для определения CHr не требуется забор дополнительного объема крови; CHr определяют с помощью автоматического гематологического анализатора, что не требует дополнительных материальных затрат [5].

**Цель исследования:** определить точность CHr для диагностики ДЖ у детей и подростков.

**Материал и методы.** В исследование включены 337 детей в возрасте от 11 до 17 лет (медиана возраста – 15 лет) – учащихся средних и старших классов общеобразовательных школ Москвы, не имеющих на момент обследования признаков острого и хронического воспалительного заболевания. Всем детям выполняли общий анализ крови на автоматическом гематологическом анализаторе с определением концентрации Hb, Ht, RBC, MCV, MCH, MCHC, Ret и CHr, а также исследова-

ли биохимические показатели – сывороточное железо, общую железосвязывающую способность сыворотки, рассчитывали коэффициент насыщения трансферрина железом (НТЖ). За ДЖ принимали НТЖ  $\leq 16\%$ . Затем с помощью программы SPSS (версия 21.0) для каждого из гематологических показателей рассчитывали чувствительность (Se) и специфичность (Sp), строили характеристическую кривую, определяли площадь под характеристической кривой (area under the curve – AUC) с 95% доверительным интервалом (ДИ), находили точку разделения (cut-off point), а также рассчитывали точность теста (E). Для выявления тестов, обладающих наибольшей чувствительностью и специфичностью, использовали Youden индекс (J). Об общей точности/эффективности показателя судили на основании AUC.

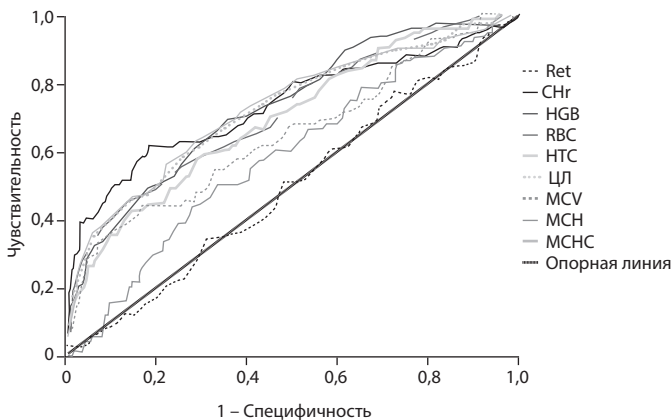
**Результаты.** Распространенность ЖДС среди учащихся общеобразовательных школ Москвы составила 22,3%. При анализе общей точности/эффективности все гематологические показатели распределились на три группы: показатели, обладающие приемлемой эффективностью, показатели с низкой эффективностью и неэффективные показатели. Приемлемой эффективностью обладали Hb, Ht, CHr, ЦП, МСН, МСНС. AUC у этих показателей составила 0,7 и более. Низкая эффективность была выявлена у RBC – AUC у этого показателя оказалась в пределах от 0,5 до 0,7. Неэффективным тестом оказалось количество Ret (в %), AUC для данного показателя составила 0,5. Наибольшая AUC, свидетельствующая о максимальной эффективности показателя, была получена для CHr (см. таблицу, рисунок).

### **Выводы**

1. Распространенность ЖДС среди учащихся общеобразовательных школ Москвы составила 22,3%.
2. Из всех гематологических показателей, традиционно используемых для диагностики ДЖ, наибольшей точностью обладал CHr. При точке разделения 32,1 пг чувствительность теста составила 61,3%, специфичность – 82,1%, AUC – 0,733.

**Таблица.** Точность гематологических показателей для диагностики ДЖ у детей и подростков

Показатель	AUC (95% ДИ)	p	Cut-off point	Se, %	Sp, %	J	E, %
Hb	0,724 ± 0,034 (0,658–0,790)	0,000	125,5 г/л	41,3	92,7	34	81,3
Ht	0,695 ± 0,035 (0,626–0,763)	0,000	39,1%	57,3	71,4	28,7	68,2
RBC	0,583 ± 0,037 (0,511–0,656)	0,028	4,53 × 10 <sup>12</sup> /л	44	71,8	15,8	65,6
ЦП	0,725 ± 0,035 (0,656–0,794)	0,000	0,86	58,7	74	32,7	70,6
MCV	0,648 ± 0,038 (0,573–0,723)	0,000	82 фл	44	83,2	27,2	74,5
MCH	0,729 ± 0,035 (0,660–0,797)	0,000	28,6 пг	62,7	71,8	34,5	69,7
MCHC	0,720 ± 0,035 (0,653–0,788)	0,000	339,5 г/л	69,3	64,1	33,4	65,3
Ret	0,504 ± 0,037 (0,431–0,577)	0,919	0,67%	41,6	62,7	4,3	46,3
CHr	0,733 ± 0,038 (0,659–0,806)	0,000	32,1 пг	61,3	82,1	43,4	77,4



**Рисунок.** Характеристические кривые гематологических показателей для диагностики ДЖ у детей и подростков

3. CHr может быть использован для диагностики ДЖ у детей и подростков в амбулаторной практике.

### Литература

1. Feeding and nutrition of infants and young children. Guidelines for the WHO European Region, with emphasis on the former Soviet countries. WHO Regional Publications, European Series, #87. World Health Organization 2000, updated reprint 2003 // <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9289013540/en/>
2. *Эллиот В., Эллиот Д.* Биохимия и молекулярная биология. М.: Издательство НИИ биомедицинской химии РАМН, 2000. С. 311–321.
3. *Румянцев А.Г., Токарев Ю.Н.* Анемии у детей: диагностика, дифференциальная диагностика, лечение. 2-е изд., доп. и перераб. М.: МАКС Пресс, 2004. 216 с.
4. *Lozoff B., Jimenez E., Smith J.B.* Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2006. Vol. 160. № 11. P. 1108–1113.
5. *Ullrich C., Wu A., Armsby C. et al.* Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content // JAMA. 2005. Vol. 294. № 8. P. 924–930.

# 10 ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНЗИЕНТНОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВОЗВРАТНЫМ ГЕПАТИТОМ С ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

**Ниязов А.Р.<sup>1</sup>, Крицкая Л.А.<sup>1</sup>, Мазурчик Н.В.<sup>2</sup>,  
Вареха Н.В.<sup>1</sup>, Зыкин Б.И.<sup>1</sup>, Сюткин В.Е.<sup>2</sup>,  
Огурцов П.П.<sup>1</sup>**

*<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН, Москва*

*<sup>2</sup> НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва*

**Актуальность.** Инфекция вирусом гепатита С – одна из основных причин развития хронического поражения печени по всему миру [4]. Трансплантация печени является терапией выбора при терминальных стадиях ее поражения. В то же время реинфицирование трансплантата вирусом гепатита С при определяемой РНК вируса на момент трансплантации практически неизбежно [3]. Примерно у трети пациентов с возвратным гепатитом С после трансплантации печени в течение пяти лет развивается цирроз трансплантата [2, 5]. К сожалению, несмотря на появление высокоэффективных методов терапии, элиминация вируса не всегда возможна. В этой связи актуальным является исследование фиброза в динамике, в том числе с использованием неинвазивных методов.

**Цель исследования:** оценка стадии фиброза при помощи транзиентной эластографии у пациентов с возвратным гепатитом С на разных сроках после трансплантации печени.

**Материал и методы.** Было проведено 39 наблюдений на сроках 3 месяца, 12 месяцев (1 год), 18 месяцев (1,5 года), 24 месяца (2 года), 36 месяцев (3 года) и 60 месяцев (5 лет) после трансплантации. В качестве порога «cut off» значений, соответствующих тяжелому фиброзу/циррозу (F3-4 по METAVIR), взяты >11,9 кПа, для цирроза (F4 по METAVIR) >14,5 кПа [1].

**Результаты.** Через два года после трансплантации значения, соответствующие стадии фиброза F3-4, были выявлены у 29% пациентов, через 3 года F3-4 – у 20% и F4 – у 40%, через 5 лет – у 12,5 и 25% соответственно.

Полученные результаты сопоставимы с уже имеющимися данными, что позволяет использовать транзиентную эластографию в качестве рутинного метода оценки фиброза печени у пациентов с возвратным гепатитом С после ее трансплантации.

### **Литература**

1. *de Ledinghen V, Vergniol J.* Transient elastography (Fibro-Scan) // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2008. Vol. 32. P. 58–67.
2. *Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. P. 889–896.
3. *Garcia-Retortillo M, Fornis X, Feliu A. et al.* Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation // *Hepatology.* 2002. Vol. 35. P. 680–687.
4. *Lavanchy D.* Evolving epidemiology of hepatitis C virus // *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. Vol. 17. P. 107–115.
5. *Prieto M, Berenguer M, Rayon JM. et al.* High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes // *Hepatology.* 1999. Vol. 29. P. 250–256.



# 11 ПЕЧЕНОЧНАЯ МАСКА ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ НОЧНОЙ ГЕМОГЛОБИНУРИИ

**Огурцов П.П., Крицкая Л.А., Мазурчик Н.В.**

*Центр изучения печени РУДН, Москва*

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) является прогрессирующим хроническим жизнеугрожающим состоянием. В основе патогенеза заболевания лежит хронический внутрисосудистый гемолиз, вызванный неконтролируемой активацией системы комплемента. Все пациенты с ПНГ находятся в группе высокого риска развития тромбозов вне зависимости от размера клона, гемотрансфузионной и/или проводимой антикоагулянтной терапии.

Тромбозы при ПНГ могут быть любой локализации (печень, брыжейка, головной мозг, кожные вены) и являются ведущей причиной осложнений и смерти.

Синдром Бадда – Киари – это группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся обструкцией выносящего венозного тракта печени на уровне венул, крупных печеночных вен, нижней полой вены или правого предсердия. Тромбозы являются причиной развития синдрома Бадда–Киари у пациентов с ПНГ. Все пациенты с синдромом Бадда–Киари должны быть обследованы на ПНГ.

В докладе впервые в России представлено описание клинического случая пациента с диагнозом «ПНГ с преимущественным поражением печени (синдром Бадда–Киари, портальная гипертензия, асцит, гепатоспленомегалия)». Учитывая наличие хронического гемолиза, сопровождающегося рецидивирующими тромбозами ЦНС, сосудов печени на фоне повышенных показателей Д-димера, вторичной тромбоцитопении, прогрессирующего цирроза печени с асцитом пациенту по жизненным показаниям было назначено лечение экулизумабом. Представлена положительная клинико-лабораторная динамика состояния пациента

на фоне патогенетической терапии экулизумабом как со стороны показателей крови, так и функции печени.

Экулизумаб показан для лечения пациентов с ПНГ, является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, которое связывается с белком С5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток.

Представленный клинический случай демонстрирует важность своевременного начала патогенетической терапии экулизумабом у пациентов с ПНГ и синдромом Бадда – Киари. Экулизумаб должен быть включен в протоколы терапии пациентов с ПНГ и синдромом Бадда – Киари.

# 12 ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ФОРМИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ C (ГЕНОТИП 1В) ПЕГИЛИРОВАННЫМ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА И РИБАВИРИНОМ

**Огурцов П.П., Кухарева Е.И.**

*Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН, Москва*

**Актуальность исследования.** Установлено, что на эффективность противовирусной терапии (ПВТ) влияют факторы вируса и факторы хозяина, среди которых: возраст, пол, масса тела, инсулинорезистентность, фиброз, вирусная нагрузка, коинфекция, полиморфизм гена интерлейкина 28В [1, 2]. Сегодня большое значение придается иммунным и биологическим факторам, влияющим на вирусологический ответ. Результаты клинических и экспериментальных исследований среди таких факторов позволяют рассматривать витамин D, обладающий иммуномодулирующими свойствами [3].

**Цель исследования:** оценить влияние дефицита витамина D на эффективность ПВТ с применением пегилированных интерферонов альфа (Пег-ИФНа) и рибавирина при лечении хронического гепатита С (генотип 1в).

**Материал и методы.** В исследование вошли 22 пациента старше 18 лет с хроническим гепатитом С (генотип 1в), которым был завершён курс ПВТ. Исключались пациенты, имеющие дополнительные этиологические факторы поражения печени. Всем пациентам проведено клиничко-лабораторное и инструментальное обследование, включая биопсию печени. Исследовался уровень витамина D с помощью нормальнофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Уровень витамина D (25ОН) менее 12 нг/мл расценивался

как дефицит, менее 30 нг/мл – как недостаток, уровень с 30 до 60 нг/мл – как нормальный. Устойчивый вирусологический ответ (УВО) оценивался в условиях реального времени методом полимеразной цепной реакции с определением вирусной нагрузки из расчета 10 МЕ/мл.

**Результаты.** У всех пациентов имело место снижение уровня витамина D (25ОН): у восьми – до уровня дефицита (менее 12 нг/мл), у 14 – до уровня недостатка (менее 30 нг/мл). Дефицит витамина D (25ОН) коррелировал с высокой вирусной нагрузкой, высокой биохимической и гистологической активностью и инсулинорезистентностью. Четкой корреляции между стадией фиброза и дефицитом витамина D не отмечено. У пациентов с уровнем витамина D (25ОН) менее 12 нг/мл УВО не было.

**Выводы.** Дефицит витамина D (25ОН) у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1в) снижает эффективность ПВТ Пег-ИФНа и рибавирином.

### Литература

1. *Ge D., Fellay J., Thompson A. et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461. P. 399–401.
2. *Хафисова О.О.* Влияние гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности и ее коррекции метформином на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С пегинтерфероном  $\alpha$ -2b и рибавирином. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.
3. *Lange C.M. et al.* A genetic validation study reveals a role of vitamin D metabolism in the response to interferon-alfa-based therapy of chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2012.

# 13 ВЛИЯНИЕ КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА D НА ФОРМИРОВАНИЕ УСТОЙЧИВОГО ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ ТЕРАПИИ ИНТЕРФЕРОНОМ АЛЬФА И РИБАВИРИНОМ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С (ГЕНОТИП 1)

**Огурцов П.П., Кухарева Е.И.**

*Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики РУДН, Москва*

Длительная противовирусная терапия (ПВТ) с помощью пегилированных интерферонов альфа и рибавирин (Пег-ИФНа + РБВ) с широким спектром серьезных побочных эффектов (цитопения, неврологические и психические расстройства, аутоиммунные нарушения и др.) далеко не у всех эффективна, особенно при 1-м генотипе вируса гепатита С, при котором результативность редко превышает 40%. В настоящее время большое значение придается иммунным и биологическим факторам, повышающим вирусологический ответ [1]. Результаты клинических и экспериментальных исследований среди таких факторов позволяют рассматривать витамин D, обладающий иммуномодулирующими свойствами [2].

**Цель исследования:** оценить влияние коррекции дефицита витамина D на исходы ПВТ с применением Пег-ИФНа и РБВ у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1).

**Материал и методы.** В исследование вошли 40 первичных пациентов старше 18 лет с хроническим гепатитом С (генотип 1). Всем пациентам проведены клиничко-лабораторные, молекулярно-генетические исследования, пункционная биопсия печени с определением индекса гистологической активности по Кноделю, стадии фиброза. Уровень витамина D исследовался с помощью нормальнофазной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты в основном были мужского пола (82,5%), средний возраст составил  $37,2 \pm 1,22$  года. Вирусная нагрузка в ос-

новном была представлена средними показателями ( $1\,269\,000 \pm 1\,150\,23$  МЕ/мл), уровень трансаминаз по аланинаминотрансферазе в среднем составил  $124,7 \pm 16,7$  МЕ/мл, большинство пациентов имели среднюю стадию фиброза и умеренный индекс инсулинорезистентности.

У 95% пациентов отмечался дефицит витамина D. Уровень витамина D был статистически ниже при высокой вирусной нагрузке, умеренной и высокой гистологической активности и инсулинорезистентности ( $p \leq 0,005$ ).

Пациенты были разделены на две группы:

- первая группа (20 пациентов) получала ПВТ Пег-ИФНа и РБВ;
- вторая группа (20 пациентов) получала ПВТ Пег-ИФНа и РБВ и водорастворимый витамин D<sub>3</sub> в дозе 2000 МЕ/сут.

Быстрый вирусологический ответ в исследуемой группе зарегистрирован чаще с тенденцией к статистической значимости ( $p = 0,057$ ).

Устойчивый вирусологический ответ в исследуемой группе составил 80% против 40% в контрольной ( $p = 0,024$ ).

### **Выводы**

1. У пациентов с хроническим гепатитом C (генотип 1) в 95% случаев выявлен дефицит витамина D.
2. Дефицит витамина D ассоциирован с высокой вирусной нагрузкой, гистологической активностью и инсулинорезистентностью.
3. Добавление водорастворимого витамина D<sub>3</sub> в суточной дозе 2000 МЕ в качестве третьего компонента ПВТ Пег-ИФНа и РБВ может повышать ее эффективность с 40 до 80%.

### **Литература**

1. *Ge D., Fellay J., Thompson A. et al.* Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance // *Nature*. 2009. Vol. 461. P. 399–401.
2. *Lange C.M. et al.* A genetic validation study reveals a role of vitamin D metabolism in the response to interferon-alfa-based therapy of chronic hepatitis C // *Hepatology*. 2012.

# 14 ЛИМФОМА ХОДЖКИНА ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

**Пивник А.В., Туманова М.В., Дудина Г.А.,  
Дубницкая М.Г., Серегин Н.В., Мухин О.В.,  
Штырлина Е.П.**

*Отдел гематологии МКНЦ, Москва*

Лимфома Ходжкина (ЛХ) (болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – злокачественная лимфома молодых с частотой заболеваемости 25 на миллион человек, первая злокачественная опухоль, излечиваемая полностью у 8 из 10 человек, получивших адекватную, в основном полихимиотерапию. Этиологическая роль вируса Эпштейна – Барр изучается (Гурцевич В.Э. и др.). Патогенез ЛХ рассматривается в рамках IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome – воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ)). В литературе подчеркивается увеличение заболеваемости ЛХ при ВИЧ-инфекции в первые шесть месяцев от начала ВААРТ, что совпадает с увеличением количества CD4-клеток. Именно эти клетки составляют основную массу опухоли при ЛХ. IRIS описан при туберкулезе и грибковых поражениях у ВИЧ-больных, когда лечение начинается с ВААРТ, а не с этиотропной терапии. Обсуждается участие коротких альфа-цепей гемоглобина пациента со свойствами нейропептида, определяющего личность пациента с ЛХ (Карелин А.А., Филиппова М.Н., Иванов В.Т. и др.). Эти пептиды стимулируют рост опухолевых клеток в культуре ткани (Блищенко Е.Ю., Филиппова М.М. и др.). Выявлена высокая частота обнаружения групп генов, связанных с хорошим и плохим прогнозом терапии. Больной ЛХ – гомозигота по генам CW7 и DRB1\*11, предрасполагающим к заболеванию (Алещенко С.М., Зарецкая Ю.М. и др.). Предлагается исключить из медицинского обихода термин «неходжкинские лимфомы», как это сделано в «Голубой книге» (Классификация заболеваний кроветворной

ткани – 2008). Далее предлагается перенести нынешнюю четвертую стадию ЛХ с вовлечением костного мозга, костей в третью, поскольку кроветворная система включает лимфатическую, в которой разворачивается опухоль – в рамках одной системы. Поддерживается рекомендация не производить трепанобиопсию кости при первичной диагностике ЛХ. Напротив, при рецидиве ЛХ эта процедура обязательна. Исходное вовлечение костей при ЛХ не влияет на достижение выздоровления. Напротив, рецидив с поражением костей всегда фатален.

Мы наблюдали 25 больных (9 женщин и 16 мужчин) в возрасте 20–50 лет: 5% – стадия 2АВ, 20% – 3В и 75% – стадия 4. 5% – нодулярный склероз, 15% – лимфоидное истощение и 80% – смешанно-клеточный вариант. Восемь больных умерли до начала лечения. Полихимиотерапия включала АВVD и ВЕАСОРР 2. 16 больных достигли полной ремиссии. Одна больная умерла от передозировки психотропных средств. Один больной умер от прогрессии опухоли. ЛХ у ВИЧ-инфицированных больных излечиваются столь же успешно, как у неинфицированных больных. Патогенез ЛХ будет расшифрован на примере IRIS у ВИЧ-инфицированных больных.



# 15 ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ МИЕЛОИДНЫХ ЛЕЙКОЗОВ У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ

**Семочкин С.В.<sup>1</sup>, Толстых Т.Н.<sup>2</sup>, Дудина Г.А.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы

<sup>3</sup> Московский клинический научный центр  
Департамента здравоохранения г. Москвы

Острые миелоидные лейкозы (ОМЛ) – группа лейкозов, объединенных общим происхождением из миелоидных клеток-предшественников и различающихся по морфологии, цитогенетике, клинической картине и прогнозу. Пик заболеваемости приходится на пожилой возраст. По данным официальной статистики, в 2012 г. в России около 59% пациентов с ОМЛ были старше 55 лет, а пик заболеваемости (3,83 случая на 100 тыс. населения) пришелся на возраст от 75 до 79 лет (Каприн А.Д., 2014). По данным ряда популяционных исследований, пятилетняя общая выживаемость (ОВ) по всем больным не превышает 23–25%. Выбор терапии ОМЛ определяется возрастом, общим состоянием и коморбидностью пациента, а также отдельными клиническими и биологическими факторами прогноза, включая молекулярно-генетические находки. Лечение пожилых больных в основном ограничивается низкоинтенсивной или паллиативной терапией. В целом в литературе хорошо представлен опыт отечественных научных групп, в то время как эффективность лечения ОМЛ в условиях практического здравоохранения неизвестна.

**Целью** представленного исследования явилось изучение заболеваемости и эффективности лечения ОМЛ у взрослых в г. Москве.

**Материал и методы.** Для оценки заболеваемости ретроспективно были собраны сведения по жителям Москвы старше 18 лет с впервые установленным в 2010 г. диагнозом ОМЛ. В анализ включались все мор-

фологические варианты ОМЛ, за исключением острого промиелоцитарного лейкоза. Уровень первичной заболеваемости рассчитывали по формуле: число случаев ОМЛ, впервые выявленных за один год (период наблюдения),  $\times 100\ 000$ /численность восприимчивого населения. Повозрастная численность населения города получена из данных Всероссийской переписи населения 2010 г. Эффективность лечения оценивали по частоте достижения полных ремиссий (ПР), случаев летальности, рецидивов, показателям четырехлетней ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). Анализ данных выполнен по состоянию на 01.09.2013.

Терминологически под смертью в индукции понимали летальный исход в пределах первых 60 дней терапии вне зависимости от причины. Рефрактерными считали пациентов, у которых ПР отсутствовала после завершения двух циклов индукции. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью программы SPSS 20.0. Показатели выживаемости рассчитывали по методу Каплана – Майера, а значимость различий между кривыми – с помощью теста log-rank. Сравнительный анализ качественных признаков между группами проводили с помощью критерия  $\chi^2$ .

**Результаты.** По объединенным материалам муниципальных отделений гематологии города, в 2010 г. диагноз ОМЛ (не-M3 варианты) был установлен у 286 пациентов с медианой возраста на момент диагностики 64,9 года (18,2–92,0 года). Регистрируемая заболеваемость составила 2,9 (среди мужчин – 3,3; женщин – 2,6) случая на 100 тыс. населения. Самая высокая заболеваемость документирована для пациентов в возрасте 80–84 лет (8,0/100000). Большинство заболевших были с первичным ОМЛ (205 чел.), имели морфологические признаки предшествующей миелодисплазии (71 чел.) и связь с химио- или лучевой терапией (10 чел.). Цитогенетический вариант ОМЛ оценен у 34 (11,9%) пациентов.

Интенсивную химиотерапию (ИТ) получили 118 (41%) пациентов, малыми дозами цитарабина

(МДЦ) – 119 (42%), гипометилирующими агентами (ГА) – 7 (2%) и паллиативную терапию (ПТ) – 42 (15%). Ни одному пациенту в первой линии алло-ТГСК не проводилась. По всей группе ПР достигли 77 (27%) больных: ИТ – 57 (48%); МДЦ – 17 (14%); ГА – 3 (43%). Частота ранней летальности (первые 60 дней) составила 119 (42%), первичной рефрактерности – 90 (32%). Рецидивы заболевания возникли у 37 (48%) из 77 пациентов, достигших ПР. По времени возникновения 24 (65%) рецидива были ранними (первые 12 месяцев от момента постановки диагноза), а 13 (35%) – поздними (позднее 12 месяцев). При медиане наблюдения за выжившими пациентами 43,9 месяца четырехлетняя ОВ по всем больным, включая получавших паллиативное лечение, составила  $9,8 \pm 1,9\%$ , а медиана ОВ – 3,1 месяца. Среди пациентов старшей возрастной группы медиана ОВ в группе ИТ составила 2,4 месяца (пациенты  $\geq 55$  лет), МДЦ – 4,1 месяца, ГА – 6,3 месяца и ПТ – 1,4 месяца. Четырехлетняя БРВ составила  $36,1 \pm 5,7\%$ , медиана БРВ – 17,5 месяца. Не выявлено значимых различий по показателям четырехлетней БРВ между группами ИТ и МДЦ ( $39,6 \pm 6,7$  против  $31,3 \pm 11,6\%$ ;  $p = 0,8$ ), а в пределах группы ИТ между группами пациентов моложе и старше 55 лет ( $42,5 \pm 7,8$  против  $30,8 \pm 12,8\%$ ;  $p = 0,5$ ).

**Обсуждение.** Регистрируемая заболеваемость ОМЛ в Москве в 2010 г. составила 2,9 случая на 100 тыс. населения, максимальный показатель документирован для пациентов 80–84 лет – 8,0 на 100 тыс. населения соответствующего возраста, что сопоставимо с обще-европейскими показателями.

Стандартной и самой часто используемой низкоинтенсивной опцией для лечения пожилых с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС) высокого риска в США и странах Евросоюза стали гипометилирующие агенты (азациитидин, децитабин). Доказательства эффективности азациитидина были получены в результате проведения трех контролируемых исследований третьей фазы CALGB 9221 (Silverman L.R., 2002), AZA-001 (Fenaux P., 2008) и AZA-AML-001 (Dombret H., 2015).

В исследование AZA-001 было включено 358 пациентов с МДС высокого риска, в том числе 113 – с бластом костного мозга от 20 до 30% (ОМЛ по классификации ВОЗ, 2008) (Fenaux P., 2008). Медиана возраста больных – 70 лет. Из 113 пациентов с ОМЛ 55 были рандомизированы на терапию азациитидином (75 мг/м<sup>2</sup> подкожно в дни 1–7/28) и 58 – на один из трех методов традиционного лечения (ИТ, МДЦ или лучшую сопроводительную терапию). Ключевым выводом исследования стало значимое улучшение ОВ в группе азациитидина: медиана 24,5 против 16,0 месяцев ( $p = 0,004$ ); двухлетняя ОВ 50,2 против 15,9% ( $p = 0,0007$ ). Доказательная база AZA-001 позволила в рекомендациях NCCN рассматривать азациитидин в качестве приоритетного метода лечения (категория доказательности 1) МДС высокого риска и ОМЛ с бластом 20–30%.

В мультицентровом рандомизированном исследовании третьей фазы (AZA-AML-001) было рандомизировано 488 пациентов  $\geq 65$  лет с ОМЛ с бластом более 30% на терапию азациитидином и на один из трех методов традиционного лечения по аналогии с предыдущим протоколом (Dombret H., 2015). Медиана ОВ также оказалась выше в группе азациитидина: 10,4 (8,0–12,7) против 6,5 (5,0–8,6) месяца (HR 0,85; 95% ДИ 0,69–1,03;  $p = 0,1009$ ). Однолетняя ОВ – 46,5 против 34,2% соответственно.

**Выводы.** Таким образом, ключевой проблемой терапии ОМЛ у взрослых в условиях практического здравоохранения остается высокая смертность в индукции, обусловленная ограниченными ресурсами сопроводительной терапии, неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями и отсутствием собственных возможностей для проведения алло-ТГСК. Результаты лечения пожилых больных с ОМЛ с помощью стандартных подходов абсолютно неудовлетворительны. Применение ГА улучшает конечные результаты лечения ОМЛ у пожилых пациентов.

# 16 АНЕМИИ ПРИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ И ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Стуклов Н.И.**

*Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва*

*МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИРЦ, Москва*

Высокая частота встречаемости [1], разнообразие причин и механизмов развития анемии на фоне отмеченного в последнее время роста гинекологических и онкогинекологических заболеваний [2, 3] доказывают необходимость проведения научной работы по исследованию показателей эритрона у женщин репродуктивного возраста и периода менопаузы для разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии, определения оптимальных патогенетически обоснованных методов лечения.

Обследовано 505 пациенток с доброкачественными и злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы различной локализации, из них 234 с анемией.

Частота встречаемости анемий при доброкачественных заболеваниях составила 35%. Получены данные, что анемии при гинекологической патологии имеют прежде всего характер железодефицитной анемии. При доброкачественных заболеваниях шейки матки, яичников, миоме матки выявили неадекватно низкую продукцию эритропоэтина (ЭПО) степени тяжести анемии ( $O/P \log \text{ЭПО} = 0,89 \pm 0,1$ ,  $p < 0,05$ ), снижение продукции эритроцитов, что является признаками анемии хронической болезни.

Снижение концентрации гемоглобина определено у 51% онкогинекологических больных при первичном обследовании. В этой группе анемии имеют признаки анемии злокачественных новообразований и обусловлены прежде всего снижением продукции эрит-

роцитов, являются гипохромными, характеризуются высокими значениями скорости оседания эритроцитов (СОЭ), неадекватно низкой продукцией эритропоэтина в ответ на гипоксию ( $r(\text{Hb} - \text{ЭПО}) = 0,65$ ,  $\log(\text{ЭПО}) = 0,01 \times \text{Hb} - 0,06$ ). Тяжесть анемии не зависит от наличия хронической кровопотери, связана со стадией заболевания ( $r = 0,8$ ,  $p < 0,001$ ). У онкогинекологических больных выявлено снижение концентрации гемоглобина на всех этапах противоопухолевого лечения. Отсутствие нормализации показателей гемоглобина и количества эритроцитов после окончания лечения основного заболевания в сочетании с высоким значением СОЭ является плохим прогностическим признаком и требует более тщательного обследования и диспансерного наблюдения, так как является признаком неполной ремиссии или раннего рецидива злокачественной опухоли женской репродуктивной системы.

Для дифференциальной диагностики анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях помимо стандартных эритроцитарных показателей наиболее применимо исследование содержания гемоглобина в ретикулоцитах ( $p < 0,001$ ), С-реактивного белка ( $p < 0,01$ ), гепцидина [4], содержание которого выше ( $233,33 \pm 158,45$  нг/л,  $p < 0,05$ ), чем у гинекологических больных ( $108,75 \pm 40,08$  нг/л).

Доказана эффективность использования железосодержащих препаратов у пациенток с анемией, связанной с доброкачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Прирост концентрации гемоглобина при лечении железodefицитной анемии не зависит от тяжести анемии.

У больных со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы при концентрации гемоглобина 70–90 г/л необходимо индивидуально оценить необходимость трансфузии эритроцитов и рассмотреть возможность применения препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рч-ЭПО), а при снижении гемоглобина ниже 70 г/л

в связи с доказанным ухудшением их субъективного состояния показана заместительная гемотрансфузионная терапия. Подтверждена эффективность использования препаратов рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа у онкогинекологических больных с анемией. Данная схема антианемической терапии может быть рекомендована пациенткам с содержанием гемоглобина 90–110 г/л на всех этапах противоопухолевого лечения с учетом запланированного его объема [5].

### **Литература**

1. *Шеффер Р.М., Гаие К, Хух Р, Краффт А.* Железное письмо: рекомендации по лечению железодефицитной анемии // Гематология и трансфузиология. 2004. Т. 49. № 4. С. 40–48.
2. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. 512 с.
3. *Баринов В.В., Блюменберг А.Г., Богатырев В.Н. и др.* Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. В.П. Давыдова, В.И. Летягина, В.В. Кузнецова. М.: МИА, 2007. 376 с.
4. *Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Роль гепцидина в патогенезе анемии хронических болезней // Гематология и трансфузиология. 2006. № 5. С. 31–34.
5. *Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурицов П.П.* Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 238 с.

# 17 ЖЕЛЕЗО, ГЕПЦИДИН, ЭРИТРОФЕРРОН, ФЕРРИТИН, ЭРИТРОПОЭТИН КАК МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА И МИШЕНИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АНЕМИЯХ

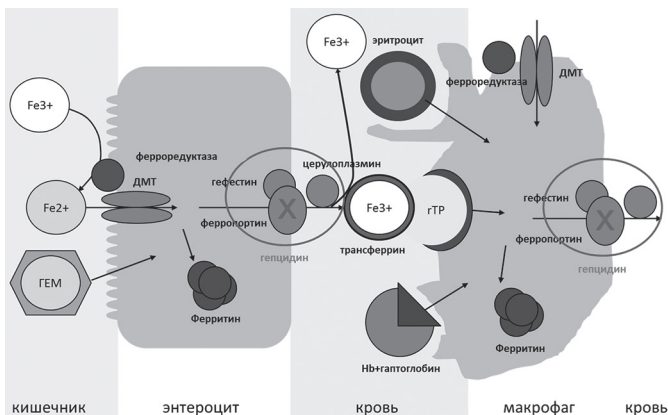
**Стуклов Н.И.**

*Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва  
МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИРЦ, Москва*

Железо является одним из важнейших элементов в организме. Этот металл входит в состав гемоглобина – основного белка – переносчика кислорода. В последнее десятилетие открыты новые механизмы регуляции обмена железа.

Основным регулятором считается гепцидин. Этот протеин открыт в 2000 г., он вырабатывается в основном в печени. Главный механизм его действия – взаимодействие с белком ферропортином, с помощью которого железо выводится из всех клеток организма (рис. 1). При повышении содержания гепцидина увеличивается количество связанного ферропортина. После чего происходят интернализация его внутрь клетки и деградация, в результате металл накапливается в цитоплазме в виде ферритина, не поступая в кровь. Гепцидин, обладая бактерицидными свойствами, неспецифически повышается при многих заболеваниях (инфекциях, опухолях, аутоиммунных заболеваниях) и поэтому считается маркером воспаления. Результатом такого повышения является резкое снижение поступления железа в организм из кишечника, накопление его в печени и железodefицитный эритропоэз на фоне гиперферритинемии. Такие заболевания называются анемией хронической болезни (АХБ), которая часто носит гипохромный микроцитарный характер. Помимо депонирования железа причиной АХБ является снижение продукции эритропоэтина – основного стимулятора эритропоэза [1].





**Рис. 1.** Обмен железа в клетках организма, роль гепцидина (Fe – железо, ДМТ – транспортер двухвалентных металлов)

Другая группа железодефицитных синдромов – железодефицитная анемия (ЖДА) связана с абсолютным дефицитом железа. ЖДА развивается в результате нарушения поступления железа (строгое вегетарианство), снижения его всасывания (при хирургической патологии двенадцатиперстной кишки) и повышенной потере из организма. Так как 70% всего железа содержится в гемоглобине, то хроническая кровопотеря является основной причиной развития ЖДА. Такая анемия характеризуется гипохромией, микроцитозом на фоне резкого снижения запасов железа в организме (снижение сывороточного железа, гипоферритинемия), снижением содержания гепцидина в сыворотке и высокими цифрами эндогенного эритропоэтина.

Последние три параметра являются важнейшими дифференциально-диагностическими критериями ЖДА и АХБ.

Учитывая различные механизмы развития ЖДА и АХБ, подходы к лечению также отличаются. ЖДА требует назначения препаратов железа, а АХБ – препаратов эритропоэтина. Однако экзогенная стимуляция кроветворения при лечении АХБ на фоне уже существующей ЖДА неэффективна.

твующего депонирования железа вызывает прогрессирование железодефицитного эритропоэза. Это требует добавления в схему терапии железосодержащих препаратов, что значительно увеличивает эффективность лечения (доказано множеством клинических исследований) [2].

На образование гемоглобина в эритрокариоцитах костного мозга расходуется около 25 мг металла в сутки, что составляет примерно 95% всего железа, необходимого организму ежедневно. Только 1–2 мг идут на другие нужды. Таким образом, понятно, что при развитии анемии любого генеза происходит резкий сдвиг в потреблении железа.

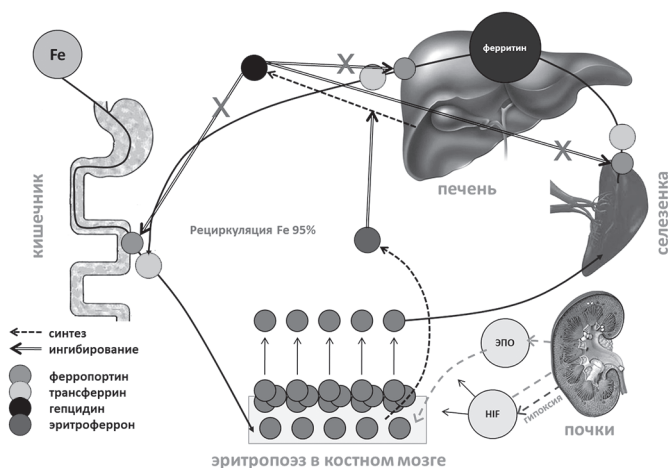
Если анемия связана с нарушением продукции эритроцитов, то ежедневно остается большое количество незадействованного металла, что приводит к его накоплению. Так, доказано, что такие заболевания, как миелодиспластические синдромы, талассемии, острые лейкозы, вызывают выраженные нарушения обмена железа [3, 4, 5]. При этих патологиях содержание ферритина может превышать 1000 мкг/л, что наряду с высоким коэффициентом насыщения трансферрина (более 75%) и повышением уровня свободного железа в крови приводит к развитию таких тяжелых заболеваний внутренних органов, как цирроз печени, сердечная недостаточность и сахарный диабет [5]. Помимо этого пациенты с хронической анемией часто нуждаются в проведении заместительной гемотрансфузионной терапии, что также усугубляет вторичный гемохроматоз [5, 6, 7]. Если учитывать, что в одной дозе эритроцитарной массы (полученной из 450 мл цельной крови) содержится примерно 200 мг железа, то 20 трансфузий вносят количество железа, равное всем его запасам в организме. Поэтому большое количество трансфузий наряду с указанными лабораторными показателями требует обязательного проведения хелаторной терапии [5, 6, 7, 8].

Наиболее сложный механизм нарушений обмена железа функционирует при состояниях, связанных

с активацией эритропоэза. Так, уже в работах конца 2000-х гг. было показано, что при гемолитических анемиях, характеризующихся гиперретикулоцитозом периферической крови и резкой гиперплазией эритрона, содержание гепцидина в крови резко снижено [9], несмотря на избыток железа, поступающего из разрушенных эритроцитов, и выраженный воспалительный процесс. Причины такой гипогепцидинемии долгое время оставались неясными. Только в 2013 г. была открыта молекула, отвечающая за регуляцию синтеза гепцидина, ее назвали эритроферрон [10]. В настоящее время считается, что эритроферрон вырабатывается эритрокариоцитами в костном мозге. Основной его функцией является обратная регуляция количества гепцидина (рис. 2). То есть при снижении количества клеток красного ряда в костном мозге уменьшается количество синтезируемого гемоглобина и соответственно снижается потребность в железе. Этот процесс обеспечивается уменьшением продукции эритроферрона, что приводит к росту образования гепцидина и блокированию выхода железа в кровь.

При активации эритропоэза, наоборот, увеличивается синтез эритроферрона, блокируется образование гепцидина и в кровь начинает поступать большое количество железа, необходимого для растущего синтеза гемоглобина. Из представленного следует, что при гемолитической анемии резко повышается поступление железа не только из разрушающихся красных клеток, но и из депо в связи с блоком образования гепцидина. Это приводит к резкому увеличению металла в крови и выраженному его токсическому эффекту [4]. Повышенный распад гемоглобина в красных клетках вызывает увеличение свободного железа и рост свободных радикалов кислорода, что приводит к преждевременной клеточной гибели и развитию неэффективного эритропоэза. Этот механизм описан при таких заболеваниях, как рефрактерная анемия с кольцевыми сидеро-

бластами и  $\beta$ -талассемия [4, 6]. Последние научные исследования на животных по использованию экзогенного трансферрина показали, что своевременное связывание и выведение избытка свободного металла позволяют нормализовать кроветворение и купировать анемию [11, 12]. Из других новейших подходов в лечении анемий, протекающих с избытком железа, помимо описанной выше хелаторной терапии и использования экзогенного трансферрина описаны методы введения агонистов или аналогов гепцидина, которые также значительно снижают содержание железа в крови.



**Рис. 2.** Регуляция обмена железа и эритропоэза (Fe – железо, HIF – фактор, индуцированный гипоксией)

Таким образом, за последнее десятилетие резко изменилось понимание механизмов регуляции обмена железа и роли этого металла в патогенезе анемий. Стоит рассчитывать, что скоро будут разработаны и внедрены в клиническую практику альтернативные методы лечения анемий с использованием препаратов, нормализующих метаболизм железа.

### Литература

1. *Стуклов Н.И., Альтидовский В.К., Огурицов П.П.* Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА, 2013. 264 с.
2. *Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурицов П.П.* Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 238 с.
3. *Макешова А.Б.* Стресс-регуляция эритропоэза при острых лейкозах. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2013. 48 с.
4. *Guo S., Casu C., Gardenghi S.* Reducing Tmprss6 ameliorates hemochromatosis and  $\beta$ -thalassemia in mice // 2013. Vol. 123. P. 1531–1541.
5. *Грицаев С.В., Абдулкадыров К.М., Шихбабаева Д.И.* Миелодиспластический синдром и перегрузка железом: результаты скринингового обследования 289 больных // Фарматека. 2010. № 10. С. 60–67.
6. *Байтаева Д.А., Бессмельцев С.С.* Влияние хронического гепатита С на показатели железопорфиринового комплекса при некоторых наследственных аномалиях крови // Фундаментальные исследования. 2011. № 6. С. 26–31.
7. *Bennett J.M.* Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes // Am. J. Hematol. 2008. Vol. 83. P. 858–861.
8. *Anderson G.J.* Mechanisms of iron loading and toxicity // Am. J. Hematol. 2007. Vol. 82. P. 1128–1131.
9. *Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В. и др.* Гепсидин как регулятор гомеостаза железа // Педиатрия. 2008. Т. 87. С. 67–74.
10. *Kautz L., Jung G., Nemeth E., Ganz T.* The erythroid factor erythroferrone and its role in iron homeostasis // Blood. 2013. Vol. 122. P. 4.
11. *Li H., Rybicki A.C., Suzuka S.M. et al.* Transferrin therapy ameliorates disease in beta-thalassemic mice // Nat. Med. 2010. Vol. 16. P. 177–182.
12. *Rivera S., Nemeth E., Gabayan V. et al.* Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs // Blood. 2005. Vol. 106. P. 2196–2199.

# 18 ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АНЕМИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**Стуклов Н.И.<sup>1,2</sup>, Сарапова Е.В.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> *Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва*

<sup>2</sup> *МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИРЦ, Москва*

Сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место в структуре смертности от патологии системы кровообращения после ишемической болезни сердца [1]. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) часто диагностируется анемия, которая значительно ухудшает прогноз для пациента. Согласно данным Американской ассоциации по проблемам инсульта, у больных с легкой степенью анемии риск смертности в период от шести месяцев до одного года после инсульта выше в 1,5 раза в сравнении с пациентами без анемии. Это связано с решающей ролью гемоглобина в доставке атомов кислорода к пораженным тканям, что является определяющим условием адекватной репарации нервной системы. Выявление групп риска по развитию анемии среди пациентов с ОНМК в остром периоде заболевания и ее характеристик особенно важно для решения вопроса о назначении адекватного обследования и лечения, так как многие инвазивные диагностические методы и медицинские препараты противопоказаны у данной категории больных [2, 3].

Наиболее часто причинами анемии, связанной с недостаточностью кроветворения, являются неадекватная выработка эритропоэтина (ЭПО) и дефицит железа, причем не только абсолютный, но и перераспределительный, обусловленный нарушением его метаболизма в организме [3]. Такие состояния названы железodefицитными синдромами. При абсолютном дефиците железа в организме развивается железodefицит

фицитная анемия. При депонировании железа, возникающем на фоне воспаления, когда повышается содержание С-реактивного белка (СРБ) и гепцидина, развивается гипохромная микроцитарная анемия с низкими значениями сывороточного железа (СЖ) и высоким содержанием ферритина сыворотки (ФС). Такие анемии называются анемиями хронической болезни (АХБ) [3].

В качестве основной причины снижения концентрации гемоглобина у больных ОНМК можно предположить гиподинамию, возникающую в результате заболевания и используемую как лечебная мера (строгий постельный режим с дальнейшим переходом на постельный режим). Такое вынужденное положение, снижая потребность организма в кислороде, приводит к блоку продукции ЭПО, угнетает эритропоэз и клинически проявляется ретикулоцитопенией и, позже, уменьшением количества эритроцитов [4]. Помимо снижения пролиферативной активности эритрона в таких случаях часто развивается относительный дефицит железа, который происходит в связи с избыточным отложением его в органах ретикулоэндотелиальной системы. Это приводит к нарушению поступления металла в костный мозг и развитию железодефицитного кроветворения. Характеристиками такой анемии являются гипохромия и микроцитоз, низкое содержание сывороточного железа и, в отличие от истинной железодефицитной анемии, нормальные показатели ферритина, отражающего запасы железа в организме [3, 5].

Основными методами коррекции анемий, связанных с нарушением кроветворения, являются эритропоэз-стимулирующие агенты: фолиевая кислота, цианокобаламин, препараты железа и эритропоэтины. Последние противопоказаны при любых тромбозах, включая инфаркт миокарда и ОНМК. Роль препаратов железа как единственного в указанной группе больных возможного патогенетически оправданного медикаментозного метода стимуляции кроветворения до настоящего времени не определена. Тем более

не оценен риск такого лечения, связанного с возможными осложнениями. Использование парентеральных препаратов возможно только при доказанном абсолютном дефиците железа, и наоборот, пероральные препараты широко применяются в связи с отсутствием риска передозировки даже у пациентов, у которых не исследован обмен железа. Таблетированные и жидкие питьевые формы, содержащие двухвалентное железо, по причине большей биодоступности по сравнению с трехвалентными более предпочтительны для лечения как истинной железодефицитной анемии, так и железодефицитных синдромов [6]. Основным ограничением использования энтерального способа являются осложнения, как правило со стороны желудочно-кишечного тракта, которые встречаются у 20–30% больных [3, 7].

В работе описаны изменения эритроцитарных показателей и обмена железа у 103 пациентов с анемией в остром периоде инсульта. Они разделены по времени выявления анемии на группу, у которой анемия уже была при первичном обследовании (первая группа), и группу, у которой анемия определена только в процессе лечения (вторая группа). Из них 85 пациентов (средний возраст –  $61,45 \pm 14,97$  года) были без коррекции анемии (группа наблюдения). Больные группы наблюдения были разделены по половому признаку и по наличию анемии на момент госпитализации. Исследовано 11 мужчин и 12 женщин, у которых анемия была выявлена в процессе стационарного лечения и сохранилась при выписке. Количество больных с анемией, диагностированной уже на момент госпитализации, составило 26 мужчин и 36 женщин.

Исследовали показатели красной периферической крови у 18 больных в остром периоде ОНМК с анемией, получивших пероральные препараты железа (6 мужчин и 12 женщин). Средний возраст составил  $68 \pm 15,32$  года.

Критерии включения в исследование – снижение концентрации гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у муж-



чин и менее 120 г/л у женщин на любом этапе стационарного лечения [3].

Критерии исключения: онкологические заболевания, системные заболевания крови, нарушения функции почек и печени, доказанный инфекционный или воспалительный процесс, кровотечения и переливания крови непосредственно до и во время госпитализации, гиперхромные, макроцитарные анемии.

У всех выявлено прогрессирование анемии на фоне лечения в неврологическом отделении, прогрессирование гипохромии и микроцитоза эритроцитов. Таким образом, все анемии, связанные с ОНМК, определены как гипохромные микроцитарные, что является признаком нарушения гемоглобинообразования, а значит, и обмена железа.

Характер анемии, выявленной у больных ОНМК в остром периоде, различен (табл. 1).

**Таблица 1.** Показатели обмена железа и железорегуляторных белков у больных ОНМК с анемией

Показатели и референсные значения	СЖ (6,6–26,0 мкмоль/л)	ОЖСС (49,0–89,0 мкмоль/л)	ФС (15–300 нг/мл)	Транс- феррин (2,0–3,6 г/л)	ЭПО (3,7–19,4 мМЕ/мл)	СРБ (0–5,0 мг/л)	Гепцидин (50–80 нг/л)
Первая группа	8,3 ± 2,4	30,3 ± 10,7	486,0 ± 280,3	1,8 ± 0,4	19,8 ± 13,9	78,7 ± 69,3	88,7 ± 113,3
Вторая группа	16,0 ± 7,0	49,3 ± 13,2	157,3 ± 123,5	2,3 ± 0,6	13,9 ± 10,1	8,3 ± 10,5	54,2 ± 48,5
p	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,05	> 0,05

При анемии, развившейся после инсульта, доказаны ведущая роль гиподинамии и отсутствие снижения содержания железа в крови.

У больных, которые поступили в стационар с ОНМК уже с анемией, определена ведущая роль воспалительной реакции в развитии анемии. Такие анемии полностью соответствуют характеристикам АХБ, связаны с депонированием железа.

Так как и в том, и в другом случае нет истинного абсолютного снижения содержания железа в организме

(показатели ФС больше 100 мкг/л), то коррекция анемии с использованием парентеральных препаратов железа противопоказана. Однако, учитывая доказанный гипохромный микроцитарный характер этих анемий, при низком СЖ у больных с анемией, выявленной до развития ОНМК, им показаны пероральные препараты железа с целью активации гемоглобинообразования.

Анализ эритроцитарных показателей больных ОНМК с анемией, принимавших препараты железа, представлен в табл. 2.

**Таблица 2.** Эритроцитарные показатели больных ОНМК с анемией на фоне приема препаратов железа

	Hb, г/л		RBC, $10^{12}/л$		MCV, фл		MCH, пг/мл		СОЭ, мм/ч	
	1-й день	21-й день	1-й день	21-й день	1-й день	21-й день	1-й день	21-й день	1-й день	21-й день
Мужчины	117,17 ± 2,65	117,00 ± 4,9	4,42 ± 0,17	4,32 ± 0,18	84,58 ± 3,70	81,83 ± 2,95	25,90 ± 1,63	26,22 ± 1,50	20,17 ± 8,52	24,83 ± 8,24
Женщины	100,58 ± 4,64	104,75 ± 4,58	3,96 ± 0,07	3,89 ± 0,05	84,77 ± 2,51	76,57 ± 6,37	26,32 ± 1,11	27,15 ± 1,29	22,00 ± 3,76	27,25 ± 4,3

Как видно из табл. 2, у больных, принимавших препараты железа в лечебной дозе в течение 21 дня, не выявлены достоверные изменения эритроцитарных показателей (в отличие от групп наблюдения ( $p < 0,05$ ), где уровень Hb достоверно снижался). Из этого становится очевидной положительная роль лекарственной коррекции анемии, которая проявилась в отсутствии снижения основных эритроцитарных индексов.

Результаты терапии пероральными препаратами железа показали, что по окончании приема выявлено отсутствие достоверного снижения гемоглобина по сравнению с группами контроля. Изучение осложнений пероральной терапии показало отсутствие влияния препаратов железа на качество жизни в этой категории больных, что доказывает безопасность лечения.

### Литература

1. *Варакин Ю.Я.* Профилактика инсультов // Медицина неотложных состояний. 2007. Т. 2. № 9. С. 98–103.

2. *Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А. и др.* Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации Минздрава РФ. М.: Издательство РАМН, 2000. 28 с.
3. *Стуклов Н.И., Альвидовский В.К., Огурицов П.П.* Анемии. Клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. М.: МИА, 2013. 258 с.
4. *Легоньков В.И., Козинец Г.И.* Гематология космических полетов. М.: МИА, 2004. 148 с.
5. *Демихов В.Г., Морицакова Е.Ф., Павлов А.Д.* Роль гепсидина в патогенезе анемии хронических болезней // Гематология и трансфузиология. 2006. № 5. С. 31–34.
6. *Стуклов Н.И., Семенова Е.Н.* Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии // Клиническая медицина. 2013. № 12. С. 61–67.
7. *Стуклов Н.И., Семенова Е.Н.* Лечение железодефицитной анемии. Что важнее: эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? // Журнал международной медицины (Гинекология). 2013. Т. 1. № 2. С. 47–55.
8. *Стуклов Н.И.* Метаанализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых // Земский врач. 2012. № 4. С. 11–20.

# 19 ИЗМЕНЕНИЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ

**Сушинская Т.В.<sup>1</sup>, Лейгтон Рамирес А.<sup>2</sup>,  
Петров А.Н.<sup>1</sup>, Стуклов Н.И.<sup>1,2</sup>**

*<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский радиологический центр Минздрава России, Москва*

*<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва*

Многочисленными исследованиями неоднократно подтверждена высокая частота встречаемости анемии как при первичном обследовании пациентов с разными типами онкологических заболеваний (до 39%), так и в течение наблюдения после проведенного лечения (у 68% в течение шести месяцев наблюдения) [3, 7]. Доказана связь снижения эффективности лечения и продолжительности жизни онкологических больных в зависимости от тяжести анемического синдрома [11, 12].

Рост частоты и «омоложение» онкогинекологических заболеваний, высокая распространенность анемий в указанной группе, разнообразие причин и механизмов развития, ее вызывающих, длительность сохраняющихся проявлений анемии после проведенного специального лечения доказывают необходимость исследования показателей эритрона у женщин для разработки современных дифференциально-диагностических и прогностических критериев течения анемии при злокачественных заболеваниях женской половой сферы, определения оптимальных патогенетически обоснованных методов лечения анемии, в том числе и для успешной реабилитации пациентов после проведенного лечения [1, 5, 8, 9, 10]. Рак шейки матки (РШМ), несмотря на доступность и информативность методов, облегчающих постановку диагноза, в последнее время не сдает лидирующих позиций среди самых распространенных онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у женщин во всем мире [2, 4, 6].

В работе проведен анализ изменений показателей периферической крови у пациенток с различными стадиями и гистологическими вариантами РШМ для оценки возможности как метода раннего его выявления, так и фактора объективного прогноза.

В исследование включены данные показателей периферической крови 84 пациенток в возрасте от 24 до 67 лет, наблюдавшихся в отделении диагностики и лечения МНИОИ им. П.А. Герцена (филиала ФГБУ НМИРЦ Министерства здравоохранения Российской Федерации) по поводу злокачественного заболевания шейки матки. Исследование крови проводилось при первичном обследовании пациенток на догоспитальном этапе и через один – три месяца после специального лечения при повторном визите.

Пациентки были разделены на группы в зависимости от стадии заболевания: в первую группу включена 31 пациентка с 1-й клинической стадией злокачественного процесса, во вторую – 25 пациенток с 2-й стадией, в третью – 24 пациентки с 3-й стадией и в четвертую – 4 пациентки с 4-й стадией РШМ. Процент обратившихся для обследования пациенток с РШМ приблизительно одинаков для всех стадий, исключая 4-ю. В целом количество обратившихся на начальной (1-й) стадии заболевания был в 1,7 раза меньшим, чем процент обратившихся для первичного обследования с распространенными формами РШМ (36,9 и 64,1% соответственно).

Оценивались показатели периферической крови: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) (норма до 30 мм/ч), эритроциты (RBC) (норма (3,5–4,70) × 10<sup>12</sup>/л), гемоглобин (HGB) (норма 120–140 г/л), гематокрит (Ht) (норма 35–40%), средний объем эритроцита (MCV) (норма 80–100 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) (норма 28,0–32,0 пг).

Распределение пациенток по количеству обследованных и процентному соотношению в зависимости от гистологического типа опухоли и стадии заболевания представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Распределение пациенток по стадиям и гистологическим вариантам заболевания

Стадия	Общее количество	%	АКШМ	%	Плоскоклеточный РШМ	%	Железисто-плоскоклеточный РШМ	%
1-я	31	36,9	13	15,4	10	11,9	8	9,5
2-я	25	29,7	7	8,3	9	10,7	9	10,7
3-я	24	28,5	10	11,9	6	7,1	8	9,5
4-я	4	4,9	1	1,2	1	1,2	2	2,4
Всего	84	100	31	36,9	26	30,9	27	32,2

Всем обследованным пациенткам тактика лечения была избрана индивидуально с учетом стадии заболевания, морфологического варианта и степени дифференцировки опухоли, возраста, морфологического фактора прогноза (в том числе наличия опухолевых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах). Протокол лечения мог быть изменен в зависимости от операционных находок и морфологического исследования материала. При 1-й стадии злокачественного процесса лечение складывалось в основном из хирургического этапа (радикальной или органосохраняющей операции с лимфаденэктомией или без таковой) и в одном случае было комбинированным (адьювантно-сочетанная лучевая терапия). При 2-й стадии пациенткам проводилось как комбинированное (радикальная операция + сочетанная лучевая терапия), так и комплексное лечение, включающее в себя помимо хирургического этапа лучевую терапию с радиомодификацией неoadьювантно или сочетанную лучевую терапию с последующим проведением полихимиотерапии в адьювантном режиме. При 3-й и 4-й стадиях – комплексное лечение: радикальное хирургическое лечение, включающее в себя парааортальную лимфаденэктомию (в одном случае еще и тазовую перитонэктомию и резекцию большого сальника), и/или перевязку/эмболизацию внутренних подвздошных артерий, сочетанную лучевую терапию с радиомодификацией, полихимиотерапию и их комбинации.

Сравнительный анализ изменений эритроцитарных показателей периферической крови пациенток в зависимости от стадии заболевания при первичном обращении и после окончания лечения (этапа лечения) представлен в табл. 2.

Из представленных в табл. 2 данных следует, что среднее значение СОЭ было достоверно выше при распространении процесса (достоверные отличия ( $p < 0,01$ ) между 1-й и 2-й стадиями как до, так и после лечения). Достоверным оказалось и снижение HGB

**Таблица 2.** Сравнение показателей периферической крови пациенток при первичном обращении и в динамике в зависимости от стадии заболевания (I – при первичном обращении, II – после окончания лечения (этапа лечения) через один – три месяца)

Показатель		СОЭ, мм/ч	RBC, $10^{12}/л$	HGB, г/л	HCT, %	MCV, фл	MCH, пг/мл
Стадия							
1-я	I	12,46 ± 10,12	4,44 ± 0,42	133,93 ± 9,78	39,09 ± 2,72	88,07 ± 5,55	30,30 ± 2,34
	II	17,5 ± 9,95	4,19 ± 0,53	125,06 ± 10,36	36,60 ± 3,00	85,24 ± 15,51	30,58 ± 2,26
2-я	I	24,11 ± 17,21	4,24 ± 0,35	124,15 ± 14,8	36,49 ± 4,08	86,89 ± 5,97	30,21 ± 2,56
	II	30,86 ± 19,64	3,98 ± 0,63	115,84 ± 12,21	34,91 ± 3,85	82,79 ± 16,73	29,77 ± 2,72
3-я	I	23,70 ± 15,79	4,37 ± 0,72	129,98 ± 21,6	38,16 ± 6,26	85,99 ± 6,67	29,95 ± 3,18
	II	18,35 ± 11,82	3,96 ± 0,52	121,84 ± 10,88	34,88 ± 4,24	85,88 ± 12,49	34,36 ± 14,00
4-я	I	18,75 ± 12,84	4,12 ± 0,58	124,25 ± 22,1	37,15 ± 6,29	89,77 ± 5,14	30,40 ± 2,04
	II	21,00 ± 4,14	3,91 ± 0,13	122,5 ± 4,94	35,95 ± 1,62	91,8 ± 1,27	31,25 ± 31,25
t для 1–2-й стадии	I	3,38	2,02	2,85	2,73	1,18	0,49
	II	2,53	1,06	2,30	1,35	0,38	0,81
p для 1–2-й стадии	I	< 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05
	II	< 0,01	> 0,05	≤ 0,05	> 0,01	> 0,05	> 0,05
t для 1-й стадии (I–II)		1,63	1,63	2,82	0,63	0,68	0,12
p для 1-й стадии (I–II)		> 0,05	> 0,05	< 0,01	> 0,05	> 0,05	> 0,05

как при распространении опухолевого процесса за пределы шейки матки при сравнении 1-й и 2-й стадии ( $p < 0,01$  при первичном обращении и  $p \leq 0,05$  после окончания лечения), так и при сравнении показателя в динамике для 1-й стадии болезни ( $p < 0,01$  при первичном обращении и после окончания лечения).

Сравнительный анализ изменений эритроцитарных показателей периферической крови пациенток в зависимости от морфологического варианта опухоли при первичном обращении и после лечения представлен в табл. 3.

**Таблица 3.** Сравнение показателей периферической крови пациенток при первичном обращении и в динамике в зависимости от морфологического варианта опухоли (I – при первичном обращении, II – после окончания лечения (этапа лечения) через один – три месяца)

Показатель		СОЭ, мм/ч	RBC, $10^{12}/л$	HGB, г/л	HCT, %	MCV, фл	MCH, пг/мл
Стадия							
АКШМ	I	20,33 ± 14,45	4,38 ± 0,48	130,90 ± 16,02	38,35 ± 4,81	89,29 ± 4,07	30,78 ± 3,18
	II	23,81 ± 16,39	4,05 ± 0,69	119,91 ± 16,22	34,68 ± 4,48	88,84 ± 6,38	31,51 ± 4,48
Плоскоклеточный РШМ	I	16,11 ± 21,07	4,36 ± 0,69	129,89 ± 22,65	37,89 ± 6,40	85,86 ± 5,85	29,82 ± 2,42
	II	22,63 ± 18,66	3,99 ± 0,44	120,79 ± 13,34	35,51 ± 3,72	87,50 ± 2,46	30,47 ± 1,08
Железисто-плоскоклеточный РШМ	I	22,22 ± 17,90	4,30 ± 0,35	127,07 ± 14,53	37,64 ± 3,76	87,82 ± 7,37	30,02 ± 1,83
	II	18,76 ± 10,52	4,09 ± 0,46	123,33 ± 7,65	36,40 ± 2,28	90,82 ± 4,87	30,76 ± 1,81
t для АКШМ (I–II)		0,21	0,39	2,75	2,80	0,83	0,58
p для АКШМ (I–II)		> 0,05	> 0,05	< 0,01	< 0,01	> 0,05	> 0,05

Данные, представленные в табл. 3, свидетельствуют, что гистологическая структура опухоли практически не влияет на эритроцитарные показатели.

Однако для пациенток с морфологически верифицированной аденокарциномой шейки матки (АКШМ) показатели HGB и HCT были достоверно снижены при сравнении их при первичном обращении и после специального лечения ( $p < 0,01$ ), что может свидетельство-



вать о большем угнетении кроветворения и, возможно, иных биологических свойствах этого морфологического варианта РШМ.

### **Выводы**

1. Полученные данные соответствуют уже имеющейся информации о том, что при распространенном опухолевом процессе (в частности, выходе опухоли за пределы шейки матки) снижение гемоглобина и увеличение СОЭ, которые определяются уже со 2-й стадии РШМ на догоспитальном этапе и сохраняются после окончания специального лечения, доказанно являются плохим прогностическим признаком течения заболевания.
2. Лечение РШМ независимо от выбранного метода оказывает значимое влияние на показатели красной крови. С учетом стадии заболевания можно предположить, что даже одно хирургическое вмешательство независимо от его объема существенно подавляет процесс кроветворения.
3. Морфологическая структура опухоли, предположительно, не влияет на показатели красной крови. Однако для пациенток с АКШМ выявлено значимое снижение гемоглобина и гематокрита после специального лечения.

### **Литература**

1. *Баринов В.В., Блюменберг А.Г., Богатырев В.Н. и др.* Опухоли женской репродуктивной системы / Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. М.: МИА, 2007. 376 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с.
3. *Снеговой А.В.* Проблема железодефицитной анемии у пациентов с онкологическими заболеваниями: практика применения железосодержащих препаратов // Современная онкология. 2013. № 2. С. 65–72.
4. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с.

5. *Стужлов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П.* Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 238 с.
6. *Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г.* Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России // Онкогинекология. 2015. № 3. С. 40–43.
7. *Aapro M., Österborg A., Gascón P. et al.* Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v. iron // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. P. 1954–1962.
8. *Cleeland C.S., Demetri G.D., Glaspy J. et al.* Identifying hemoglobin level for optimal quality of life: results of an incremental analysis // *Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 18. P. 574. Abstr. 823 p.
9. *Dangsuwan P., Manchana T.* Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 116. P. 522–525.
10. *Kim Y.T., Kim S.W., Yoon B.S. et al.* Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 105. P. 199–204.
11. *Ludwig H., Van B.S., Barrett-Lee P. et al.* The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients // *Eur. J. Cancer.* 2004. Vol. 40. P. 2293–2306.
12. *Ludwig H., Müldür E., Endler G. et al.* High prevalence of iron deficiency across different tumors correlates with anemia, increases during cancer treatment and is associated with poor performance status // *Haematologica.* 2011. Vol. 96. Abstr. 982.

## 20 РАК ШЕЙКИ МАТКИ: ВЛИЯНИЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ВАРИАНТА И СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ НА ГЕМОСТАЗ

Сушинская Т.В.<sup>1</sup>, Лейгтон Рамирес А.<sup>2</sup>,  
Петров А.Н.<sup>1</sup>, Стуклов Н.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал НМИРЦ, Москва

<sup>2</sup> Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва

**Введение.** Система свертывания крови в современном понимании состоит из взаимодействующих между собой сосудисто-тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза, противосвертывающих механизмов и системы фибринолиза. Тесное взаимодействие этих звеньев делает возможным полноценное функционирование гемостаза с точной локализованной в пространстве и времени активацией свертывающей и противосвертывающей систем. Выраженные в качественном и количественном соотношении нарушения элементов гемостаза могут приводить к геморрагическим и тромботическим осложнениям. Наиболее часто клинически определяются нарушения тромбоцитарного и плазменного гемостаза. Плазменный гемостаз представляет собой каскадный механизм активации ферментов свертывающей системы, субстратом которого является фибриноген, полимеризующийся в фибрин, который и является основным структурным элементом тромба.

Для оценки активности системы свертывания используются рутинные клоттинговые тесты. Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) показывает время свертывания по внутреннему пути (оценивается активность факторов XII, XI, IX, VIII). Протромбиновое время (ПТВ) или его аналог – протромбиновый индекс (ПТИ) и международное нормализованное отношение (МНО) показывают время активации тромбообразования по внешнему пути свертывания. Внешний путь свертывания пред-

ставлен К-зависимыми факторами VII, V, II, X, синтезируемыми в печени и отражающими степень ее повреждения. Оба описанных пути свертывания воздействуют на фибриноген через систему протромбина, для оценки активности которого используется тромбиновое время (ТВ).

Под действием тромбина фибриноген превращается в фибрин. При его образовании от фибриногена отделяются фибрин-мономеры, образующие растворимые комплексы (РФМК). РФМК отражают активность тромбообразования в организме, являются маркерами количественного содержания фибрина. Повышение уровня РФМК в плазме характерно для активации свертывания крови, причем чем больше их концентрация, тем активнее процесс внутрисосудистого тромбообразования.

Компонентам свертывающей (коагуляционной) системы противостоят компоненты противосвертывающей и фибринолитической систем. Первые стремятся прервать цепь активации факторов свертывания еще до образования фибрина. К ним относятся белки антитромбин III и протеин С. Вторые стремятся разрушить уже образовавшийся фибрин. К ним относится белок плазминоген – основной компонент фибринолитической системы. Плазминоген превращается в активный плазмин непосредственно на фибриновом сгустке, разрушая фибрин. При разрушении фибрина образуются его фрагменты – Д-димеры. Выявление в плазме крови повышенной концентрации Д-димеров является одним из главных маркеров активации свертывающей системы, поскольку отражает как образование фибрина, так и его лизис [12, 13].

Взаимосвязь между тромбозом и злокачественной опухолью известна давно. В 1951 г. были опубликованы результаты первого ретроспективного исследования R. Askerman и J. Estes, которые показали значение тромбоэмболического заболевания для обнаружения скрытой опухоли: при обследовании злокачественная опухоль была выявлена у 9% наблюдавшихся [11].

Современные многоцентровые исследования доказывают, что риск ранних тромбоэмболических осложнений у онкологических больных в несколько раз выше, чем у здоровых людей того же возраста. Установлено, что венозная тромбоэмболия и злокачественное новообразование связаны двусторонней клинической корреляцией [16]. Так, венозная тромбоэмболия может оказаться основным клиническим проявлением нераспознанного рака. У больных с подозрением на тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии при подтверждении диагноза в последующем злокачественные опухоли выявлялись чаще [3, 4]. По другим данным, у пациентов с идиопатической венозной тромбоэмболией (при отсутствии известных факторов риска) вероятность наличия злокачественного заболевания составляет 15–20% [2, 6].

При опухолях репродуктивной системы у женщин наиболее часто тромботические осложнения развиваются при раке яичников, шейки и тела матки, молочной железы и могут носить самый разнообразный характер: от тромбозов глубоких и поверхностных вен нижних конечностей, подключичных вен, тромбозов верхней полой вены, небактериального тромботического эндокардита и др. до различных форм синдрома ДВС [7, 15].

Постоянная активация системы гемостаза у данного контингента больных [1] и сами методы лечения заболевания (хирургический, комбинированный, комплексный и т.д.) повышают риск развития тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии. Поскольку доказанным является факт, что тромбоэмболические осложнения являются второй причиной смерти у больных злокачественными новообразованиями [5, 9, 10], проведение целенаправленной профилактики нарушений системы гемостаза и связанных с ними тромботических осложнений, поиск критериев, позволяющих предположить вероятность развития тромботических осложнений задолго до их развития, является важной

задачей в наблюдении и лечении данного контингента больных.

Рак шейки матки (РШМ) остается важнейшей медицинской и социальной проблемой репродуктивного здоровья женщин. В России эта болезнь занимает 3-е место в структуре заболеваемости органов репродуктивной системы женского населения. Средний возраст заболевших РШМ в 2003 г. составил 53,9 года, в 2013 г. – 51,9 года. За последние десять лет средний возраст умерших уменьшился на 23 месяца, а средняя продолжительность жизни больных увеличилась только на один месяц [14].

**Цель и задачи исследования:** оценить состояние коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с разными стадиями и гистологическими вариантами РШМ для определения влияния опухоли на систему свертывания при генерализации процесса и биологических особенностей при различных гистологических вариантах болезни.

**Материал и методы.** В работе проведен анализ изменений гемостазиограммы как возможного прогностического фактора течения РШМ и оценки эффективности лечения данного заболевания. В исследование включены данные показателей гемостазиограммы 74 пациенток в возрасте от 24 до 67 лет, проходивших обследование в отделении диагностики и лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ НМИРЦ Министерства здравоохранения Российской Федерации с установленным злокачественным процессом шейки матки. Исследование крови проводилось при первичном обследовании пациенток на догоспитальном этапе.

Пациентки были разделены на группы в зависимости от верифицированной морфологической структуры опухоли. Общее количество обследованных пациенток со злокачественным заболеванием шейки матки было приблизительно одинаковым для всех стадий, исключая 4-ю. В первую группу включены 29 пациенток с аденокарциномой шейки матки (АКШМ), во вто-

рую – 15 пациенток с плоскоклеточным раком шейки матки (ПРШМ), в третью – 30 пациенток с железисто-плоскоклеточным раком шейки матки (ЖПРШМ). Пациентки также были разделены на группы в зависимости от стадии заболевания: в первую группу включены 25 пациенток с 1-й клинической стадией злокачественного процесса, во вторую – 24 пациентки с 2-й стадией, в третью – 21 пациентка с 3-й стадией и в четвертую – 4 пациентки с 4-й стадией РШМ.

Плазменный гемостаз оценивали по следующим показателям: количество тромбоцитов (норма (180–350) × 10<sup>9</sup>/л), АЧТВ (норма 26,00–37,00 с), протромбиновое время (ПТВ) (норма 10,1–13,7 с), ТВ (норма 14,6–22,0 с), фибриноген (норма 2,00–4,00 г/л), РФМК (норма 0,00–4,00 мг/мкл).

Изменение показателей гемостаза в зависимости от гистологического варианта опухоли представлено в табл. 1.

**Таблица 1.** Изменение показателей гемостаза в зависимости от гистологического варианта опухоли

Показатель Гистологические варианты	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	АЧТВ, с	ПТВ, с	ТВ, с	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мкл
АКШМ (I)	261,9 ± 73,8	32,4 ± 8,7	12,8 ± 4,0	17,7 ± 2,0	3,0 ± 0,1	6,2 ± 5,1
ПРШМ (II)	260,1 ± 80,6	31,5 ± 4,2	11,8 ± 0,6	19,5 ± 2,8	2,4 ± 0,3	4,5 ± 2,2
ЖПРШМ (III)	271,7 ± 82,2	30,6 ± 5,2	12,2 ± 2,1	16,8 ± 2,3	3,3 ± 1,4	8,2 ± 5,8
t (для I/II)	0,09	0,47	1,31	2,22	2,95	2,89
p	> 0,01	> 0,01	> 0,01	> 0,05	< 0,01	< 0,01
t (для I/III)	0,56	0,95	0,64	1,39	0,98	0,08
p	> 0,01	> 0,01	> 0,01	0,05	> 0,05	> 0,05
t (для II/III)	0,54	0,60	1,05	3,10	3,18	2,88
p	> 0,01	> 0,01	> 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01

Из представленных данных следует, что количество тромбоцитов не зависит от морфологического варианта РШМ, а некоторое повышение среднего количества тромбоцитов у пациенток с ЖПРШМ статистически незначимо. Также не отмечено влияния морфологи-

ческой структуры опухоли на АЧТВ и протромбиновое время.

Статистически достоверными оказались изменения тромбинового времени при сравнении групп пациенток с ПРШМ и ЖПРШМ ( $p < 0,01$ ), фибриногена при сравнении групп пациенток с АКШМ и ЖПРШМ с группой пациенток с плоскоклеточной формой рака шейки матки (ПРШМ) и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) при сравнении тех же групп ( $p < 0,01$  в обоих случаях).

Анализ изменений показателей гемостаза в зависимости от стадии заболевания представлен в табл. 2.

**Таблица 2.** Изменение показателей гемостаза в зависимости от стадии заболевания

Показатель Стадии	Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	АЧТВ, с	ПТВ, с	ТВ, с	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мл
1-я	244,2 ± 55,0	32,2 ± 9,3	12,6 ± 3,4	18,2 ± 2,0	2,4 ± 0,6	4,8 ± 2,9
2-я	276,4 ± 67,5	32,0 ± 4,6	11,9 ± 1,1	17,6 ± 3,4	3,1 ± 1,0	7,0 ± 4,8
3-я	269,6 ± 82,0	30,2 ± 4,3	12,3 ± 2,3	17,5 ± 2,3	3,2 ± 0,9	9,5 ± 6,7
4-я	384,7 ± 152,7	32,1 ± 6,3	11,9 ± 0,5	17,5 ± 0,6	4,4 ± 2,4	10,3 ± 4,3
t для 1–2-й стадии	1,79	0,09	0,96	0,63	2,69	1,83
p для 1–2-й стадии	> 0,05	> 0,01	> 0,01	> 0,01	< 0,01	> 0,05
t для 1–3-й стадии	1,18	0,88	0,32	0,98	3,06	2,89
p для 1–3-й стадии	> 0,05	> 0,01	> 0,01	> 0,01	< 0,01	< 0,01

При сравнении групп пациенток с разной стадией опухолевого процесса были получены значимые изменения ( $p < 0,01$ ) по следующим показателям: фибриноген (при сравнении групп пациенток с 1–2-й и 1–3-й стадиями заболевания), РФМК ( $p < 0,01$ ) при сравнении групп пациенток с 1-й и 3-й стадиями процесса.

Повышение значений РФМК было выявлено у 46 (63,2%) из 74 обследованных пациенток, показатель в пределах нормы – у 28 (36,8%) вне зависимости от стадии опухолевого процесса и морфологического вариан-



та опухоли. У пациенток с АКШМ повышение показателя отмечено в 21 случае (72,5% от количества в подгруппе) и оставалось в пределах нормы у 8 (27,5% в подгруппе). У пациенток с ПРШМ повышение РФМК отмечено у 46,7%, нормальные значения показателя – у 53,7%. В подгруппе с ЖПРШМ РФМК повышены у 18 (60%) пациенток, оставались в пределах нормы у 12 (40%).

Статистически значимым оказалось повышение показателя только для группы больных с АКШМ ( $p < 0,01$ ), что, возможно, связано с биологической особенностью этого морфологического варианта.

**Выводы.** В результате нашего исследования установлено, что увеличение степени распространенности опухолевого процесса при РШМ приводит к активации тромбообразования и отражает повышенную вероятность метастазирования.

При АКШМ доказано достоверное увеличение тромбообразования (увеличение РФМК, фибриногена), а при ЖПРШМ еще и гиперкоагуляционный синдром (уменьшение ТВ) по сравнению с ПРШМ, что, возможно, является биологической особенностью этих морфологических вариантов РШМ и требует дифференцированного проведения профилактики венозной тромбоемболии.

### Литература

1. *Abe Y, Hazama Y, Hanaoka T. et al.* A case of hematomyelia caused by coagulation-fibrinolysis abnormality accompanied with colon cancer and its metastasis // *Rinsho Shinkeigaku*. 2008. Vol. 48. № 4. P. 263–266.
2. *Agnelii G.* Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association // *Thrombosis and Haemostasis*. 1997. Vol. 78. № 1. P. 117–120.
3. *Baron JA, Gridley G, Weiderpass E. et al.* Venous thromboembolism and cancer // *Lancet*. 1998. Vol. 351. P. 1077–1080.
4. *Comuz G, Pearson S.D, Creager M. et al.* Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. P. 785–793.

5. *Donati M.B.* Cancer and thrombosis // Haemostasis. 1994. Vol. 24. № 2. P. 128–131.
6. *Hettiarachi R.J., Lok J., Prins M.H. et al.* Undiagnosed malignancy in patients with deep vein thrombosis // Cancer. 1998. Vol. 83. P. 180–185.
7. *Naschitz J.E., Yesburun D., Eldar S. et al.* Diagnosis of cancer-associated vascular disorders // Cancer. 1996. Vol. 77. P. 1759–1767.
8. *Tarabrin O., Suslov V., Kalinbuk S. et al.* Monitoring of coagulation in patients after abdominal cancer surgery // Crit. Care. 2011. Vol. 15. Suppl. 1. P. S153.
9. *Макацария АД, Воробьев АВ, Бицадзе В.О.* Противотромботическая профилактика в онкогинекологии // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. М., 2008. С. 407–409.
10. *Петрушкин В.В.* Современные подходы к лечению и профилактике тромботических осложнений в онкологии // Современная онкология. 2008. Т. 10. № 2. С. 83–91.
11. *Сомонова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н.* Состояние системы гемостаза у больных со злокачественными новообразованиями // Клиническая онкогематология. 2008. № 3. С. 266–272.
12. *Стужлов Н.И.* Цикл лекций по гематологии: система свертывания крови // Вестник последипломного медицинского образования. 2014. № 3. С. 13–17.
13. *Стужлов Н.И.* Цикл лекций по гематологии: современные методы исследования гемостаза // Вестник последипломного медицинского образования. 2014. № 3. С. 17–20.
14. *Сушинская Т.В., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г.* Аналитические аспекты онкологических заболеваний женского населения России // Онкогинекология. 2015. № 3. С. 40–43.
15. *Танатова З.А., Карнакова Н.Ю., Чайжунусова Н.Ж.* Показатели сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза у больных раком шейки матки при лучевой терапии // Наука и здравоохранение. 2009. Т. 2. № 4. С. 144–146.
16. *Тарабрин О.А., Мазуренко А.И.* Нарушения системы гемостаза у онкологических больных // Онкогинекология. 2015. № 3. С. 48–56.

## 21 ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА ПРИ ОНКОХИМИОТЕРАПИИ

**Тарасова О.И.**

*Российский университет дружбы народов, Москва  
ФМИЦПН им. В.П. Сербского, Москва*

В клинической практике диагноз «лекарственный гепатит» формулируется необоснованно редко, в то время как, по данным литературы, побочные эффекты лекарственных средств являются причиной 5% случаев госпитализации при желтухе, 40% гепатитов у пациентов старше 40 лет и 25% случаев фульминантной печеночной недостаточности.

Истинную распространенность лекарственных поражений печени оценить сложно. Это связано и с умалчиванием врачами о побочных эффектах лекарств, и с недостаточной осведомленностью об их клинических проявлениях.

Повреждение печени описано приблизительно для 1000 лекарственных средств, в том числе и разнообразных биологически активных добавок и трав, которые формально не являются лекарственными препаратами, однако часто представляются как средства для лечения многих заболеваний, в том числе печени.

Отдельной темой и большой проблемой является развитие лекарственного гепатита у пациентов, принимающих гепатотоксический препарат по жизненным показаниям, например, полихимиотерапия у онкологических больных, комплексная противотуберкулезная терапия, антиретровирусная терапия и пр. В этих ситуациях отмена лечения невозможна из-за опасности прогрессирования основного заболевания, но продолжение его нежелательно из-за риска развития лекарственного гепатита.

### **Патогенез повреждения печени**

Нежелательные эффекты лекарственных средств можно подразделить на токсические реакции, реа-

лизующиеся через прямое повреждающее действие на клетки печени, и реакции гиперчувствительности. Среди применяемых в современной медицине веществ к первой группе можно отнести алкоголь и парацетамол. Токсические реакции характеризуются зависимостью от дозы поступившего в организм вещества, а также от времени его воздействия. Практически все остальные лекарственные средства проявляют повреждающие свойства лишь у некоторых лиц вследствие реакций гиперчувствительности (аллергические, псевдоаллергические, идиосинкратические). Отличительной чертой аллергии является двухфазное течение, состоящее из фазы сенсибилизации и разрешающей реакции. Развитие аллергической реакции не зависит от дозы аллергена. В отличие от аллергии псевдоаллергическая реакция может развиваться уже при первом введении вещества. При этом не выявляются специфические антитела и прослеживается дозозависимость, хотя и не такая жесткая, как в случае токсического действия. Идиосинкразия, как правило, обусловлена врожденным дефектом одного или нескольких ферментов, участвующих в метаболизме соответствующей субстанции. Патологическая реакция возникает при первом приеме, также отмечается зависимость от дозы. В некоторых случаях механизмы повреждения печени могут сочетаться.

Метаболизм лекарственных веществ в печени условно можно разделить на три фазы. Первая фаза – метаболизм с участием системы микросомальной фракции гепатоцитов, цитохрома P450, монооксигеназ, цитохрома С-редуктазы. При этом происходят реакции окисления, восстановления и гидролиза. Вторая фаза заключается в конъюгации метаболитов с эндогенными молекулами. В этих реакциях принимают участие различные ферменты, такие как глюкуронил трансферазы, сульфатазы, глутатион S-трансферазы, ацетиламинотрансферазы. В результате этих реакций образуются водорастворимые соединения, которые легко выводятся с желчью или мочой. Третья фаза заключается в элиминации лекарственного препарата

из печени. Нарушения на любом этапе могут привести к лекарственному поражению печени.

### **Диагностика**

Индивидуальные особенности проявления гепатотоксического действия зависят от наличия сопутствующих факторов, к которым относятся возраст, пол, вес, беременность, доза и длительность приема препарата, лекарственные взаимодействия, полиморфизм и индукция ферментов, фоновое заболевание печени или почек.

Первый шаг к установлению диагноза лекарственного поражения печени – сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема. Исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических состояний требует выполнения лабораторных и инструментальных методов диагностики, при этом всегда необходимо иметь в виду возможность наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени.

Выделяют различные типы лекарственного поражения печени: гепатоцеллюлярный, холестатический и смешанный. При гепатоцеллюлярном типе поражения отмечается значительное увеличение показателя АлТ, соотношение АлТ/АсТ  $> 5$ , показатель щелочной фосфатазы (ЩФ) в пределах нормы. При холестатическом типе АлТ/АсТ  $< 2$ , показатель ЩФ увеличен. Часто регистрируется смешанное поражение печени.

Специфические гистологические изменения лекарственных поражений печени отсутствуют. Нередко обнаруживаются гранулемы, значительная примесь эозинофилов в воспалительном инфильтрате, четкая зона демаркации между участком некроза и непораженной паренхимой.

### **Лечение**

В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена гепатотоксического препарата – достаточное условие для обратного развития патологических изменений, что обуславливает особую важность точного дифференциального диагноза.

В случае если отмена препарата не приводит к быстрому разрешению симптомов, а также в тяжелых случаях, сопровождающихся печеночной недостаточностью, при хронизации процесса отменой препарата не удастся добиться положительных результатов, требуется синдромная терапия, использование специфических антидотов. Например, при отравлении парацетамолом необходимо применение инъекционной формы N-ацетилцистеина.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют данные рандомизированных исследований, которые позволили бы разработать определенные алгоритмы лечения отдельных видов лекарственных поражений печени и оценить эффективность гепатопротекторов. Традиционно используется патогенетический подход, принятый при поражениях печени независимо от их этиологии. Способность ткани печени к регенерации позволяет надеяться на расширение возможностей патогенетического лечения.

При тяжелом течении гепатита возможно применение глюкокортикостероидов, особенно при наличии аллергических реакций. Ускорению регресса патологических изменений в печени и улучшению биохимических показателей способствует прием гепатопротективных и антихолестатических препаратов. Патогенетически обосновано использование гепатопротекторов, к которым относят ненасыщенные фосфолипиды, препараты урсодезоксихолевой кислоты, производные аминокислот: S-аденозил-L-метионин, метаболиты цикла синтеза мочевины; растительные препараты, содержащие биофлавоноиды, средства, воздействующие на метаболизм гепатоцитов.

В терапии холестатических форм лекарственного поражения печени, протекающих с выраженным синдромом холестаза, показано назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты, обладающей цитопротективным, антиапоптотическим и иммуномодулирующим эффектами, положительно влияющей на показатели цитолиза и холестаза, а также уменьшающей

выраженность стеатоза. Механизмы действия этого препарата могут ускорить процесс разрешения лекарственного поражения печени любого типа.

S-аденозил-L-метионин (адеметионин). Метионин является предшественником аминокислот, таких как цистеин и глутатион, обеспечивающих защиту печени и организм в целом от факторов, индуцирующих свободнорадикальное окисление.

При лекарственном поражении печени, протекающем по типу стеатоза/стеатогепатита, положительный эффект может быть достигнут при назначении препаратов эссенциальных фосфолипидов, витамина E, способствующих восстановлению целостности мембран гепатоцитов и нормализации метаболизма липидов.

Однако возможна ситуация, когда отмена гепатотоксичного препарата невозможна без создания непосредственной или отсроченной угрозы для жизни пациента. В данных случаях целесообразным представляется назначение лекарственных средств, обладающих защитным действием на клетки печени.

Вопрос о дальнейшем использовании препаратов решается на основании определения тяжести и типа поражения печени. У пациентов без сопутствующей патологии печени терапия может продолжаться вплоть до повышения уровня АлАТ до 10 норм; на фоне продолжения терапии показатели АлАТ могут снижаться. При повышении показателя АлАТ более 10 норм, повышении уровня билирубина, снижении синтетической функции печени используются схемы уменьшения дозировки или полной отмены гепатотоксичной терапии.

При выраженной желтухе и интоксикации проводится пероральная или парентеральная дезинтоксикационная терапия. Показаны препараты на основе гидролизатов крахмала, препараты янтарной кислоты. Гепатотропное действие янтарной кислоты обусловлено повышением содержания НАДН<sup>+</sup>/НАД, стимуляцией синтеза мочевины и энергетического обмена в гепатоцитах.

При использовании лекарств с выраженным гепатотоксическим потенциалом можно начинать прием гепатопротекторов с первых дней лечения токсичным лекарством и до окончания использования этого лекарства. Несмотря на отсутствие данных, подтвержденных клиническими исследованиями, такая схема лечения может предотвратить развитие лекарственного гепатита в некоторых случаях и дать возможность проведения необходимого лечения.

Заслуживает внимания потенциал различных антиоксидантов в ограничении лекарственного повреждения печени, в том числе средств растительного происхождения. Используются препараты расторопши пятнистой (силимарин), патогенетически оправдано назначение препаратов урсодезоксихолевой кислоты. Целесообразно применение препаратов из группы эссенциальных фосфолипидов и адеметионина, что, возможно, снизит вероятность перекисного окисления липидов и предохранит от повреждения мембраны гепатоцитов. При появлении признаков энцефалопатии обосновано назначение лактулозы.

### **Литература**

1. Буеверов А.О. Возможности лечения лекарственных поражений печени в условиях необходимости продолжения приема гепатотоксичных препаратов // Лечащий врач. 2009. № 2. С. 40–42.
2. Ключарёва А.А. Лекарственный гепатит // Медицинские новости. 2007. № 14. С. 19–24.
3. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: The management of acute liver failure: Update 2011. 88 p.
4. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL et al. ACG Clinical Guideline: The diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 10. P. 1–17.



## 22 ЛИМФОМЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ВИЧ И ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Чистякова А.В.<sup>1</sup>, Стуклов Н.И.<sup>1</sup>, Туманова М.В.<sup>2</sup>,  
Пивник А.В.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии РУДН, Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Московский клинический научно-практический  
центр», Москва

В-клеточные лимфомы (ВкЛЛ) являются самой распространенной опухолью гемопоэтической ткани с ежегодным ростом заболеваемости примерно на 3% по всему миру [1]. Многие исследователи связывают данный феномен с ролью некоторых повсеместно распространенных вирусов и бактерий, разными механизмами, приводящими к развитию злокачественной лимфопротиферации (ВИЧ, вирус Эпштейна – Барр, вирусы гепатитов В, С, герпесвирус 8-го типа, *Helicobacter pylori* и некоторые другие инфекционные агенты).

С момента появления первых публикаций об ассоциации вирусных гепатитов В и С с В-клеточными лимфомами, датируемых 1994 г. [2, 3], проведено множество исследований по всему миру, демонстрирующих этиологическую роль указанных вирусов в развитии ВкЛЛ [1]. Более 75% лимфом при вирусных гепатитах происходят из В-лимфоцитов и относятся к зрелоклеточным лимфомам, первично экстранодальным: лимфомы печени, селезенки, слюнных желез [1].

С момента открытия ВИЧ (начало 1980-х гг.) ведется активное изучение вируса и заболевания, им вызываемого. При пороговом уровне 200/мкл вследствие глубокого дефицита клеток CD4+ развиваются заболевания, определяющие СПИД (стадия IV ВИЧ-инфекции), к которым относятся и ВкЛЛ. Без приема антиретровирусной терапии (АРТ) ВИЧ-ассоциированные лимфомы развиваются в среднем через 5–7 лет после инфи-

цирования, при проведении АРТ – через 10–12 лет [4]. Локализация ВИЧ-лимфом преимущественно экстра-нодальная (органы ЖКТ, ЦНС, печень, костный мозг, серозные полости и ротовая полость), преобладают агрессивные варианты: лимфома Беркитта, ДВККЛ, первичная лимфома ЦНС, плазмобластная лимфома полости рта, реже – лимфома Ходжкина и Т-клеточные лимфомы [4]. Если же лимфома развивается вскоре после инфицирования ВИЧ (менее 5 лет) и при более высоких показателях CD4+Т-лимфоцитов, ее можно считать не-СПИД-определяющей опухолью (синоним: не-СПИД-ассоциированное онкологическое заболевание, т.е. онкологическое заболевание, не всегда связанное со СПИДом).

Ввиду общих путей заражения нередки случаи коинфекции ВИЧ и вирусными гепатитами. Так, по оценкам разных исследователей, у 15–40% больных гепатитом С выявляется коинфекция с ВИЧ. В свою очередь распространенность HCV-инфекции среди ВИЧ-инфицированных лиц составляет в среднем 40%, достигая 50–90% в городах. Более чем у 70% ВИЧ-инфицированных обнаруживаются серологические маркеры текущей или перенесенной ВГВ-инфекции [5].

По данным работы отделения онкогематологии и вторичных иммунодефицитных заболеваний ГБУЗ МКНЦ г. Москвы за 2010–2014 гг., количество больных лимфомами, ассоциированными с ВИЧ, с годами не уменьшается (32 чел. в 2010 г. и 36 чел. в 2014 г.), при этом не менее 60% составляет диффузная В-крупноклеточная лимфома с преимущественно экстранодальной локализацией. На втором месте по распространенности стоит лимфома Беркитта. Более редкие варианты ВкЛЛ при ассоциации с ВИЧ, по нашим данным, – лимфоплазмобластная лимфома, первичная лимфома ЦНС.

В доступной литературе имеется крайне скудное количество информации о влиянии коинфекции вирусных гепатитов В, С и ВИЧ на частоту и характер заболеваемости лимфомами. В настоящее время на базе

отделения онкогематологии ГБУЗ МКНЦ г. Москвы ведется научно-исследовательская работа по выявлению особенностей диагностики, течения и лечения лимфом, ассоциированных с вирусными гепатитами и ВИЧ.

### **Литература**

1. *Marcucci F, Mele A.* Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities // *Blood.* 2011. Vol. 117. № 6. P. 1792–1798.
2. *Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL. et al.* Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma // *Br. J. Haematol.* 1994. Vol. 88. № 2. P. 392–394.
3. *Galun E, Ilan Y, Livni N. et al.* Hepatitis B virus infection associated with hematopoietic tumors // *Am. J. Pathol.* 1994. Vol. 145. № 5. P. 1001–1007.
4. *Пивник А.В. и др.* Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы // *Клиническая онкогематология.* 2014. Т. 7. № 3. С. 264–277.
5. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. ВОЗ, 2007. 552 с.

## 23 ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОБЛУЧЕНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

**Шахтарина С.В., Даниленко А.А., Павлов В.В.**

*Отделение лучевой и лекарственной  
терапии гемобластозов МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала  
НМИРЦ, Обнинск*

**Актуальность.** Применение современных программ комбинированного лечения лимфомы Ходжкина (ЛХ) позволяет излечивать около 90% больных. Учитывая, что большинство пациентов находится в молодом возрасте, становится актуальным вопрос об отдаленных последствиях противоопухолевого лечения.

Отдаленные осложнения терапии ЛХ, существенно влияющие на качество и продолжительность жизни пациентов, вызвали необходимость разрабатывать менее токсичные программы лечения, предполагающие уменьшение суммарной очаговой дозы (СОД) облучения. С 1998 г. в МРНЦ при химиолучевом лечении определенного контингента больных ЛХ применяются уменьшенные (30–20 Гр) СОД облучения.

**Цель исследования:** изучить функциональные и структурные изменения щитовидной железы у больных ЛХ после лучевой, химиолучевой терапии с применением различных СОД (40–30–20 Гр) облучения; оценить частоту возникновения рака щитовидной железы после облучения шейно-надключичной области в СОД 40 Гр.

**Материал и методы.** Обследовано 332 пациента (238 женщин, 94 мужчины), получивших лечение ЛХ в период с 1970 по 2010 г., находившихся в ремиссии в течение всего периода наблюдения. Возраст больных во время лечения – от 14 до 63 лет (медиана – 26 лет). Интервал между окончанием лечения ЛХ и изучением состояния щитовидной железы – от 1 до 31 года (медиана – 10,1 года). В соответствии с проведенной терапией пациенты разделены на пять групп.

Первая группа (29 чел.) – пациенты, получившие только лучевую терапию (ЛТ), при которой СОД облучения, подведенная к шейно-надключичной области, составляла 40 Гр. Возраст больных во время лечения – 14–42 года (медиана – 23 года).

Вторая группа (123 чел.) – пациенты, получившие химиолучевое лечение с применением химиотерапии (ХТ) СОРР, СВРР и ЛТ, включавшую облучение шейно-надключичной области в СОД 40 Гр. Возраст больных во время лечения – 14–57 лет (медиана – 25 лет).

Третья группа (87 чел.) – пациенты, получившие химиолучевую терапию, состоявшую из ХТ СОРР, АВВД, ВЕАСОРР-21 и ЛТ, включавшую облучение шейно-надключичной области в СОД 30 Гр. Возраст больных во время лечения – 17–52 года (медиана – 26 года).

Четвертая группа (77 чел.) – пациенты, получившие ХТ СОРР, АВВД, ВЕАСОРР-21 и ЛТ, включавшую облучение шейно-надключичной области в СОД 20–24 Гр. Возраст больных во время лечения – 16–63 года (медиана – 27 лет).

Пятая группа (16 чел., 5 мужчин, 11 женщин) – пациенты, получившие ХТ СОРР, АВВД, ВЕАСОРР-21 и ЛТ, но без облучения шейно-надключичной области. Возраст больных во время лечения – 18–47 лет (медиана – 25 лет).

Изучение состояния щитовидной железы включало: ультразвуковое исследование органа, исследование тиреоидного статуса с определением тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4 – общий или свободный), антител к тиреоглобулину (АТ к ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

При наличии показаний осуществлялась направленная и ненаправленная тонкоигольная биопсия щитовидной железы с цитологическим исследованием пунктата. Проводилось морфологическое исследование ткани щитовидной железы, полученной в результате оперативного вмешательства.

Заболеемость раком щитовидной железы у больных ЛХ изучена в когорте из 1879 пациентов (мужчин – 612, женщин – 1177), получивших в период

с 1968 по 1998 г. лучевое или химиолучевое лечение с облучением лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки в СОД 40 Гр.

**Результаты.** В первой группе пациентов частота субклинического гипотиреоза составила 27,6% (8 чел.). Повышение уровня антител зарегистрировано у 11 чел. (40%). Одновременное повышение уровня ТТГ и АТ-ТПО наблюдалось у 4 чел. Структурные изменения ткани щитовидной железы обнаружены у 22 чел. (75,8%), среди которых узловые образования – у 20 чел. (68,9%).

Во второй группе частота субклинического гипотиреоза составила 35,0% (43 чел.), клинического – 2,4% (3 чел.). Повышение уровня антител отмечено у 52 чел. (42%). Одновременное повышение уровней ТТГ и АТ-ТПО отмечено у 20 чел. Структурные изменения выявлены у 84 чел. (68,3%): узловые образования – у 47 чел., кисты – у 9 чел., снижение экзогенности – у 22 чел., фиброзные изменения ткани щитовидной железы – у 6 чел. Сочетание узловых образований и снижения экзогенности отмечено у 8 чел., узловых образований и кистозных изменений – у 6 чел. Рак щитовидной железы обнаружен у 3 пациентов.

В третьей группе частота субклинического гипотиреоза составила 16% (14 чел.), клинического – 1,2% (1 чел.). Повышение уровня антител отмечено у 14 чел. (16%), из них сочетание повышения уровня ТТГ и АТ-ТПО – у 4 чел. Структурные изменения щитовидной железы выявлены у 12 чел. (13,8%): узловые образования – у 1 чел., кисты – у 2 чел., снижение экзогенности – у 7 чел., повышение экзогенности – у 1 чел., фиброзные изменения – у 1 чел.

В четвертой группе частота субклинического гипотиреоза составила 9,1% (7 чел.), клинического – 1,3% (1 чел.). Повышение уровня антител зарегистрировано у 3 чел. (4%). Структурные изменения обнаружены у 5 чел. (6,7%): узловые образования – у 3 чел., кисты – у 1 чел., повышение экзогенности – у 1 чел. Сочетание узловых и кистозных образований в ткани щитовидной железы отмечено у 3 чел.

В пятой группе повышение уровня гормонов, антител зарегистрировано не было. Структурные изменения щитовидной железы обнаружены у 3 чел. (18,8%), из них узловые образования – у 1 чел., кистозные – у 2 чел.

Для когорты 1789 чел. количество человеко-лет наблюдения пациентов составило 18 949 (для женщин – 13 032, для мужчин – 5917). Длительность наблюдения – от 6 месяцев до 36 лет (медиана – 18 лет). Рак щитовидной железы зарегистрирован у 10 пациентов (9 женщин, 1 мужчина). Сроки выявления рака щитовидной железы у пациентов после лечения ЛХ: 5, 6, 12, 13, 15, 16, 19, 21, 23, 31 год (медиана – 15 лет). Возраст пациентов на время установления диагноза «рак щитовидной железы»: 22, 22, 31, 31, 33, 37, 42, 42, 40 и 51 год. Морфологические формы рака щитовидной железы: фолликулярный (2 случая) и папиллярный (8 случаев) рак.

Ожидаемая заболеваемость (стандартизованный показатель) раком щитовидной железы женщин после лечения ЛХ в когорте 1177 чел. при 13 032 человеко-лет наблюдения составила 1,15, фактическая – 9 случаев; относительный риск – 7,81 (95% доверительный интервал: 3,47–13,9). В когорте 612 мужчин (5917 человеко-лет наблюдения) ожидаемая заболеваемость раком щитовидной железы составила 0,11, фактическая – 1 случай; относительный риск – 9,09 (95% доверительный интервал: 0–0,44).

### **Выводы**

1. Частота функциональных и структурных изменений щитовидной железы у больных ЛХ после подведения к щитовидной железе СОД облучения 30–20 Гр существенно меньше, чем после СОД 40 Гр.
2. Заболеваемость постметахронным раком щитовидной железы после лучевой, химиолучевой терапии с облучением шейно-надключичной области в СОД 40 Гр превышает популяционную в восемь раз.
3. Пациенты, получившие лечение по поводу ЛХ, нуждаются в наблюдении эндокринолога с целью выявления различных осложнений со стороны щитовидной железы.

ООО «ЭббВи»

abbvie

✉ 141400, Московская обл., г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр. 5,  
Химки Бизнес Парк

☎ (495) 258-42-77

📠 (495) 258-42-87

💻 [www.abbvie.com](http://www.abbvie.com)

AbbVie – глобальная научно-исследовательская биофармацевтическая компания, образованная в 2013 году путем отделения от компании Abbott. Миссия компании – использовать экспертизу, опыт преданных делу сотрудников и уникальный подход к инновациям для развития и вывода на рынок передовых методов лечения, призванных решить некоторые из самых сложных и серьезных заболеваний в мире. Количество сотрудников AbbVie во всем мире составляет около 25 000 человек, лекарственные препараты представлены на рынках более 170 стран мира. За дополнительной информацией о компании и ее сотрудниках, портфеле препаратов и обязательствах, пожалуйста, обращайтесь по адресу [www.abbvie.com](http://www.abbvie.com). Следите за новостями @abbvie в Twitter и изучайте возможности карьеры в AbbVie на страницах компании в Facebook или LinkedIn.

ООО «Алексин Фарма»

ALEXION

✉ 143421, Московская обл., Красногорский р-н, бизнес-центр «Рига-Ленд»,  
блок «В», этаж 2

☎ (495) 280-17-01

💻 [www.alexionpharma.com](http://www.alexionpharma.com)

«АЛЕКСИОН Фарма Интернейшл» – высокотехнологическая биофармацевтическая компания с мировым именем. Основное направление ее деятельности – разработка препаратов для пациентов с тяжелыми, опасными для жизни, крайне редкими заболеваниями.

Персонал составляет более 900 человек во всем мире, включая Россию, Европу, Японию, Китай, Австралию, Латинскую Америку, США, Канаду.

Ведущий продукт компании – СОЛИРИС® (экулизумаб) является первым и единственным препаратом, одобренным для лечения атипичного гемолитико-уремического синдрома (аГУС), а также пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), и единственным среди препаратов нового класса, ингибирующим терминальный каскад комплемента – группу белков, участвующих в процессе иммунного ответа организма. Эти заболевания являются крайне редкими, истощающими организм и опасными для жизни.

Миссия компании выходит за пределы разработки новых лекарств и включает сотрудничество со специалистами здравоохранения, правительствами, общественными организациями и инвесторами для обеспечения новыми препаратами пациентов, которым они жизненно необходимы.



## «M. Schilling GmbH Medical Products»



Немецкая компания M. Schilling GmbH Medical Products была основана в 1992 г. как семейное предприятие. Компания занимается производством и продажей в странах Европейского Союза специализированных одноразовых изделий медицинского назначения для различных направлений медицины.

Изделия медицинского назначения производства M. Schilling GmbH Medical Products известны в ФРГ, Турции, Нидерландах, Испании, Италии, Швейцарии, Чехии, Словении, Словакии, Венгрии. Основные направления деятельности:

- инфузионная терапия;
- хирургия;
- анестезиология и реанимация.

С 2011 г. компания развивает свою собственную торговую марку изделий медицинского назначения Acti-fine и продолжает эксклюзивно представлять торговые марки Dispomed, Medicoplast, Polymed и Troge (в части наборов для КЦВ и эпидуральной анестезии).

Официальное представительство компании – «М. Шиллинг Медикал Продактс Рус» располагается в Москве и работает в России и странах СНГ с 2014 г. Компания ведет разработку инновационных изделий для медицины, в частности микроинфузионной помпы Acti-fine

## АО «Мединторг»



✉ 123103, Москва, просп. Маршала Жукова, д. 74, корп. 2

☎ (495) 921-25-15

@ mail@medintorg.ru

🌐 www.medintorg.ru

АО «Мединторг» с 1994 г. осуществляет полный комплекс услуг по регистрации и дистрибуции фармацевтической продукции и иммунобиологических препаратов.

АО «Мединторг» занимает лидирующие позиции в специализированных отраслях:

- поставки лекарственных препаратов, в том числе применяемых в психиатрии и неврологии, кардиохирургии и трансплантологии, гинекологии и ВРТ;
- поставки иммунобиологических препаратов;
- активное продвижение и поставки лечебного питания;
- поставки медицинского оборудования и расходных материалов;
- регистрация препаратов в России и странах СНГ;
- организация клинических испытаний.

Штат сотрудников компании – более 200 человек; центральный офис находится в Москве, филиал – в Санкт-Петербурге, представительства – во всех крупных городах России.

