РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ (РУДН)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР (НМИРЦ)

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА (МНИОИ) – ФИЛИАЛ НМИРЦ

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

МОСКВА 1-2 ДЕКАБРЯ 2016 г

Рибомустин

бендамустина гидрохлорид

ДВОЙНОЙ УДАР ПО БОЛЕЗНИ

- Высокая частота и длительность ремиссий у пациентов с ХЛЛ, в том числе рефрактерных к флударабину[1,2]
- На три года большая выживаемость без прогрессирования, в сравнении с R-CHOP у пациентов с и-НХЛ и ЛЗМ[3]
- Быстрый ответ на терапию и длительная ремиссия у пациентов с ММ[4]
- Не требуется коррекции дозы у пациентов с хронической почечной недостаточностью[5]

ХЛЛ – хронический лимфолейкоз / иНХЛ – индолентные неходжкинские лимфомы / ЛЗМ – лимфома зоны мантии / ММ – множественная миелома

1. Knauf W. et al., British Journal of Haematology, 2012, 159, 67–77. **2.** Fischer K. et al. J Clin Oncol 29: 3559–3566. 2011. **3.** Rummel et al., Lancet. 2013 Apr 6; 381(9873): 1203-10. **4.** Pönisch et al., J Cancer Res Clin Oncol. 2006 Apr; 132(4): 205–12. **5.** Pönisch et al., J Cancer Res Clin Oncol. 2012 Aug;138(8): 1405–12.

РУ ЛСР-006546/10 от 08.07.2010 г. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания, перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx

Представительство частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва
Россия, 109147, Москва, ул. Марксистская, 16 • Тел. +7 495 737 07 55

Реклама. RUS/BEN/01.2015/1/Tamion/489

astellas

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ (РУДН)

НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР (НМИРЦ)

МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМ. П.А. ГЕРЦЕНА (МНИОИ) – ФИЛИАЛ НМИРЦ

**VI ВСЕРОССИЙСКАЯ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**

«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

Москва, 1-2 декабря 2016 г.

ГЕМАТОЛОГИЯ

ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЕФИЦИТА СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т.И. Богатырева, В.В. Павлов, М.В. Полуэктова, Н.В. Рябикина 5

О ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ОСНОВ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ РЕГИСТРОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Т.Ц. Гармаева, С.М. Куликов, М.А. Русинов, О.Е. Очирова, Е.Ю. Лудупова 10

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF-A И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ VEGFR1 И VEGFR2 В ОЦЕНКЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (МДС)

Г.А. Дудина, Н.Н. Калитин, С.В. Семочкин 14

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ЗАРЯД КЛЕТОК КРОВИ – ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Г.И. Козинец 16

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина, Т.В. Константинова 18

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФЕРРОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ

В.В. Лебедев, В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, М.А. Фомина, Н.Б. Кравцова 22

РАННИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е.Б. Мачнева, И.Н. Захарова, И.С. Тарасова, В.М. Чернов.....27

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА (IRIS-ВСВИ) У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

А.В. Пивник, А. Лейгтон, А.А. Димитрова.....31

РАННИЕ ДИАГНОСТИКА И НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВАЖНЫ ПРИ ПНГ И аГУС

ПОСКОЛЬКУ ОСЛОЖНЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ ФАТАЛЬНЫМИ

ПНГ ПНГ – ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

35% всех пациентов с ПНГ погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза, несмотря на традиционную поддерживающую терапию[2]

- Причиной прогрессирования заболевания, развития осложнений и ранней смертности при ПНГ является хронический комплемент-опосредованный гемолиз[1]
- 40-67% всех летальных исходов при ПНГ связаны с венозными или артериальными тромбозами[1,2]
- У 64% пациентов с ПНГ развивается хроническая почечная недостаточность, ассоциированная с ранней смертностью[1,3]
- У пациентов высокой группы риска следует проводить скрининг-диагностику для выявления ПНГ[3,4]

аГУС аГУС – АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

70% пациентов с аГУС, имеющих самую распространенную мутацию*, умирают, нуждаются в диализе или приобретают терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН) в течение 1 года[4]

*CFH мутация наиболее широко распространена в популяции

- При аГУС в результате неконтролируемой активации комплемента развивается системная тромботическая микроангиопатия (ТМА)[4,10-14]
- От 33% до 40% всех пациентов погибают, или у них отмечается прогрессирование болезни до ТСПН после первой манифестации заболевания[4,10]
- Плазмообмен/инфузии плазмы не способны остановить хроническую неконтролируемую активацию комплемента, основную причину ТМА при аГУС[12,13,15-20]
- Существует обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики при аГУС[6]

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата СОЛИРИС® (SOLIRIS®)
(в сокращении)

Регистрационный номер: ЛП-001159
Торговое название: Солирис®
МНН: экулизумаб (eculizumab)
Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузии. Состав: 1 мл препарата содержит: активное вещество: экулизумаб 10,0 мг
Описание: Прозрачный бесцветный раствор.
Показания к применению: Препарат Солирис® показан для лечения больных с: 1) Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность лекарственного препарата Солирис® подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе.
2) Атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).
Противопоказания: Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышиного происхождения или другим компонентам препарата; Период грудного вскармливания. Для больных ПНГ: Активная инфекция *Neisseria meningitidis*; Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis*. Для больных аГУС: см. полную версию инструкции.
С осторожностью: Учитывая механизм действия препарата Солирис®, он должен с осторожностью назначаться больным с активными системными инфекциями. У больных с нарушениями функции печени в связи с отсутствием клинического опыта.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности.
Способ применения и дозы: Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста. ПНГ: Курс лечения для взрослых больных (старше 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 600 мг препарата Солирис® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия – 900 мг препарата Солирис® на 5-ой неделе, с последующим введением 900 мг препарата Солирис® каждые 14±2 дней. Для больных ПНГ младше 18 лет доза препарата Солирис® определяется в зависимости от веса ребенка. Для больных аГУС – см. полную версию инструкции.
Введение дополнительной дозы препарата Солирис® требуется в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или вливания свежезамороженной плазмы.
Побочное действие: Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Часто – лейкопения, тромбоцитопения, гемолиз*. Нечасто – коагулопатия, агглютинация эритроцитов, нарушения свертывания крови, анемия, лимфопения. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: Нечасто – миелодиспластический синдром, меланома. Нарушения со стороны сердца: Нечасто – ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов: Часто – снижение артериального давления; Нечасто – гематома, повышение артериального давления, злокачественная гипертензия, «прилипы» крови, заболевания вен. Нарушения со стороны других систем и органов, инфекционные и паразитарные заболевания, общие расстройства и нарушения в месте введения, лабораторные и инструментальные данные и дополнительная информация – см. полную версию инструкции. Обобщенный анализ данных по безопасности не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых больных ПНГ. У детей наиболее часто отмечалась головная боль.
Передозировка: Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Препарат Солирис® допускается оснащать только с 0,9% раствором натрия хлорида, 0,45% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций.
Особые указания: Применение препарата Солирис® должно проводиться под наблюдением врача. Не вводить препарат внутривенно струйной Солирис® не оказывает влияния на эластический компонент аномалии у больных ПНГ. Менингококковая инфекция: механизм действия препарата Солирис® предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до применения препарата Солирис®. Наиболее предпочтительна конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов A, C, Y и W135. Все больные должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью.
Лабораторный контроль при лечении ПНГ: У больных ПНГ на фоне лечения препаратом Солирис® для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза необходимо определение активности лактатдегидрогеназы в сывороткой крови. Прекращение лечения больных ПНГ: Больные, для которых терапия препаратом Солирис® была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза.
Форма выпуска: Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.
Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С, не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности: 2,5 года
Условия отпуска: Отпускают по рецепту.
Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (Владелец РУ): Алексион Фарма Интернешнл Сарл,
Авеню до Тribуналь-Федераль 34, 1005 Лозанна, Швейцария.
Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Алексион Фарма», 143421 Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги Балтия
Бизнес центр Рига Лэнд, Блок Б этаж 2
Тел.: +495) 280 17 01

Для получения более полной информации о препарате, ознакомьтесь, пожалуйста, с полной версией инструкции по применению лекарственного препарата на русском языке СОЛИРИС®.

Литература: 1. Rosse WF, Dalal BI. Clin Lab Med. 2007;27:577-590. 2. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, et al. N Engl J Med. 2006;355:1233-1236. 3. Brodsky RA, Jones RJ. Oncogene. 2004;23:4747-4753. 4. Coppo P, Fakhouri F, Veyradier A. Curr Opin Hematol. 2006;13:423-431. 5. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Blood. 2007;110:4123-4128. 6. Besbas N, Karpman D, Landau D, et al. Pediatr Nephrol. 2006;21:1656-1663. 7. Ruggenenti P, Noris M, Remuzzi G. Lancet. 2001;357:1601-1608. 8. Ruggenenti P, Cravedi P, Chakravarty K, et al. Lancet. 2010;376:1314-1315. 9. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1097-1103. 10. Gaber M, Dinkel L, Rovecchi M-D, et al. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:3229-3231. 11. Kaplan BS, Copelovitch L, Meyer MM, et al. J Pediatr. 2004;144:502-506. 12. Langenberg C, Bellomo R, May C, et al. J Am Soc Nephrol. 2006;17:1828-1834. 13. Zhang K, Lintner-Schmidt KE, et al. N Engl J Med. 2012;366:1953-1959. 14. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Lancet. 2010;376:173-179. 15. Westra D, Volokhina EB, van der Molen E, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:1048-1056. 16. Fakhouri F, Fila M, Hummel A, et al. Am J Kidney Dis. 2012;59:773-775. 17. Gaber M, Dinkel L, Rovecchi M-D, et al. Pediatr Nephrol. 2011;26:1679-1683. 18. Lambert A, Leroy V, Frémeaux-Bacchi V, et al. Pediatr Nephrol. 2012;27:1969-1970. 2011;26:1679.

ООО «Алексион Фарма»,
143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», бизнес-центр «Рига Лэнд», блок Б, этаж 2
Тел.: +7 (495) 280 17 01

ALEXION

RU/UNB PHN/16/00001 10/03/2016

ВИКЕЙРА ПАК –
НЕПОДДЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- **99,7%** УВО у больных с генотипом 1b[1,2,3]
- **Высокая эффективность,** подтвержденная в реальной практике[4,5,6]
- **Более 1500** пациентов, получивших лечение в РФ[7]
- **Простой** режим терапии[8]
- **Все компоненты** в одной упаковке[9]

Краткая инструкция по применению Викейра Пак, апрель 2016

МНН: Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир. **Фармакотерапевтическая группа:** противовирусное средство, **код АТХ** J05A. **Лекарственная форма:** набор таблеток, содержащий: Дасабувир — овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-коричневого цвета с гравировкой «AV2» на одной стороне, 250 мг; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета с гравировкой «AV1» на одной стороне, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг. **Показания к применению:** хронический гепатит С генотипа 1, включая пациентов с компенсированным циррозом печени в сочетании с рибавирином или без него. Нет необходимости в коррекции дозы препарата Викейра Пак в зависимости от возраста, пола, массы тела, расы и этнической принадлежности. **Противопоказания:** гиперчувствительность к омбитасвиру, паритапревиру, ритонавиру, дасабувиру или любым вспомогательным веществам препарата; средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности (классы B и C по шкале Чайлд-Пью); противопоказания к применению рибавирина (при совместном применении препарата Викейра Пак и рибавирина); одновременное применение с субстратами, индукторами, ингибиторами и препаратами, метаболизирующимися изоферментом CYP3A4, ингибиторами изофермента CYP2C8, препаратами, содержащими этинилэстрадиол, ингибиторами протеазы ВИЧ дарунавир/ритонавир и атазанавир/ритонавир в фиксированной комбинации, детский возраст до 18 лет, дефицит лактазы, непереносимость галактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Вся информация по противопоказаниям приведена в полной инструкции по медицинскому применению. **С осторожностью:** совместное применение препарата Викейра Пак и флутиказона или других глюкокортикостероидов, которые метаболизируются с участием изофермента CYP3A4, антиаритмическими препаратами, бепридилом, дизопирамидом, флекаинидом, лидокаином (системное введение), мексилетином, пропафеноном, эритромицином, дабигатраном, дилтиаземом, флувастатином, репаглинидом, сульфасалазином, тразодоном, фексофенадином, деферазироксом, терифлуномидом. **Беременность и лактация:** одновременный прием препарата Викейра Пак с рибавирином противопоказан беременным, а также мужчинам, чьи партнерши беременны. Не следует применять схему лечения с использованием рибавирина до тех пор, пока непосредственно перед началом терапии не будет получен отрицательный результат теста на беременность. **Способ применения и дозы:** Викейра Пак следует принимать внутрь во время еды, независимо от жирности или калорийности пищи. Перед началом терапии препаратом Викейра Пак необходимо исключить декомпенсацию функции печени на основании лабораторных и клинических признаков.
Рекомендуемая доза препарата Викейра Пак включает две таблетки омбитасвира/паритапревира/ритонавира 12,5/75/50 мг один раз в день (утром) и одну таблетку дасабувира 250 мг два раза в день (утром и вечером).

Генотип 1a, без цирроза	Викейра Пак + рибавирин	12 недель
Генотип 1a, с циррозом	Викейра Пак + рибавирин	24 недели*
Генотип 1b, без цирроза	Викейра Пак	12 недель
Генотип 1b с циррозом	Викейра Пак + рибавирин	12 недель

Рекомендуется следовать режиму дозирования для генотипа 1a у больных с неизвестным подтипом генотипа 1 или генотипом 1 смешанного типа.
* Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии. У пациентов после трансплантации печени курс терапии Викейра Пак в комбинации с рибавирином составляет 24 недели, независимо от генотипа ВГС 1 подтипа при нормальной функции печени и стадии фиброза по шкале Metavir – 2 и менее. При применении препарата Викейра Пак с ингибиторами кальциневрина необходима коррекция дозы ингибиторов кальциневрина. Дозы рибавирина, подбирались индивидуально и составляли от 600 мг до 800 мг в день.
У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1 следует выполнять стандартные рекомендации по режиму терапии. Рекомендации по сопутствующей противовирусной терапии ВИЧ-1 представлены в разделе «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами». **Пропуск приема препарата:** в случае пропуска приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир, назначенная доза может быть принята в течение 12 часов после запланированного времени. В случае пропуска приема таблетки, содержащей дасабувир, назначенная доза может быть принята в течение 6 часов после запланированного времени. В случае, если прошло более 12 часов с запланированного времени приема таблетки, содержащей омбитасвир + паритапревир + ритонавир или более 6 часов после запланированного времени приема таблетки, содержащей дасабувир, пропущенные дозы не принимаются, и пациент должен принять следующую дозу согласно обычному графику приема препарата. **Побочные действия:** оценка безопасности основана на объединенных данных фазы 2 и 3 клинических испытаний более чем у 2600 пациентов, получавших препарат Викейра Пак с рибавирином или без него. У пациентов, получающих препарат Викейра Пак в сочетании с рибавирином, наиболее часто наблюдавшимися побочными реакциями (более чем у 20 % пациентов) были усталость и тошнота. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 1,2 % (25/2044). 1,3 % (27/2044) пациентов прервали (с возможностью дальнейшего возобновления) лечение из-за побочных эффектов. 7,7 % (158/2044) пациентов потребовалось снижение дозы рибавирина вследствие возникновения побочных реакций. Профиль безопасности препарата Викейра Пак и рибавирина у пациентов с циррозом был таким же, что и у пациентов без цирроза. У пациентов в клиническом исследовании, получавших препарат Викейра Пак без рибавирина, единственной зафиксированной побочной реакцией был зуд. Количество пациентов, полностью прекративших лечение из-за побочных реакций, составило 0,3 % (2/588). 0,5 % (3/588) пациентов сделали перерывы в лечении из-за побочных реакций. Во время пострегистрационного использования препарата Викейра Пак были выявлены реакции гиперчувствительности (включая ангионевротический отек), декомпенсация функции печени, печеночная недостаточность. Для получения подробной информации о побочных эффектах, пожалуйста, обратитесь к полной инструкции по медицинскому применению. **Лекарственные взаимодействия:** информацию о лекарственных взаимодействиях можно найти в полной инструкции по применению. Список препаратов, противопоказанных к применению с препаратом Викейра Пак, указан в разделе «Противопоказания». **Особые указания:** в ходе клинических исследований препарата Викейра Пак с рибавирином или без рибавирина примерно в 1 % случаев наблюдалось временное повышение активности АЛТ более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Биохимические показатели печени следует измерять в течение первых 4 недель терапии и, если показатели активности АЛТ в сыворотке превышают верхнюю границу нормы, то необходимо повторно провести исследование и далее контролировать активность АЛТ таких пациентов. У пациентов с ко-инфекцией ВГС/ВИЧ-1, которые получают курс терапии препаратом Викейра Пак, следует также проводить антиретровирусную терапию, направленную на уменьшение риска развития резистентности к ингибиторам протеазы ВИЧ-1. Для пациентов с циррозом печени необходимо отслеживать появление клинических признаков декомпенсации функции печени, например, асцита, печеночной энцефалопатии, кровотечения из варикозно расширенных вен; лабораторные показатели функции печени, в том числе, концентрацию прямого билирубина, следует оценивать перед началом терапии и в течение первых 4 недель после начала лечения, а также при наличии клинических показаний отменить препарат Викейра Пак у пациентов с признаками декомпенсации функции печени. Не требуется коррекции дозы препарата Викейра Пак у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** пациенты должны быть проинформированы, что при применении препарата Викейра Пак в сочетании с рибавирином наблюдалось нежелательное явление усталость. **Хранить** при температуре не выше 25 °C. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** ООО «ЭббВи», Россия, 125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1. **Производитель**: Дасабувир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг: ЭббВи Айрлэнд НЛ Б.В., Ирландия Манорхамилтон Роуд, Слайго, Ирландия; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 75 мг + 50 мг: Фурнье Лэбораториз Айрлэнд Лимитед, Ирландия, Энгроув, Карригтвохилл, Ко. Корк, Ирландия. **Фасовщик**: ЭббВи Инк., США 32 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США. **Упаковщик и выпускающий контроль качества:** ЭббВи Инк., США 32 Н. Вокеган Роуд, Норт Чикаго, Иллинойс 60064, США или ЗАО «ОРТАТ», Россия, 157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново, тел./факс (4942) 650-806.
Регистрационное удостоверение: ЛП-002965 от 21.04.2015
Полную информацию о препарате можно найти в зарегистрированной инструкции по применению препарата Викейра Пак или обратившись по адресу: 125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, БЦ «Белые Сады», здание «А». Тел. +7 495 258 42 77, факс +7 495 258 42 87, e-mail: Russia.info@abbvie.com

1. Andreone P, et al. ABT-450, ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir achieves 97% and 100% sustained virologic response with or without ribavirin in treatment-experienced patients with HCV genotype 1b infection. Gastroenterol 2014; 147:359–365
2. Ferenci P, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. N Engl J Med 2014; 370:1983–1992 7.
3. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis. N Engl J Med. 2014;370:1973–1982.
4. Londoño MC, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, España. P#114.
5. Perello C, et al. 41st Congreso Anual AEEH. 17-19 Feb, 2016. Madrid, España. P#95.
6. Christensen S, et al. German Hepatitis C Cohort (GECCO) CROI 2016; (poster presentation)
7. По данным аудита фармацевтического рынка IMS Health и мониторинга тендеров Курсор за 2015-1 кв. 2016. Из расчёта 3 упаковки препарата Викейра Пак на 1 пациента
8. 12 недель +/- РБВ для большинства групп пациентов. 24 недели + РБВ для больных с Гт 1 после трансплантации печени и Гт1а* с циррозом печени.
* Схема применения препарата Викейра Пак в комбинации с рибавирином в течение 12 недель может быть рассмотрена для некоторых пациентов на основе предшествующей терапии.
9. Дасабувир; омбитасвир + паритапревир + ритонавир

abbvie

RUHCV160439

Викейра Пак
паритапревир/ритонавир, омбитасвир, дасабувир

Криобанк «под ключ» для науки и медицины

• Проектирование системы • Поставка, монтаж, ввод в эксплуатацию •
• Тренинг • Обслуживание, в т.ч. дистанционное •

ASKION C-line

Автоматизированная система обработки, замораживания и долговременного хранения биологических образцов в газовой фазе азота при температуре ниже -150°С на базе герметичных роботизированных криохранилищ HS200 S компании Askion (Германия).
Система модульная с возможностью масштабирования.

Cryo Diffusion Consarctic

Система «Криобанк» для программной заморозки и долговременного хранения биоматериалов при температуре ниже -180°С на базе классических негерметичных криохранилищ компании Cryo Diffusion (Франция).
Система включает:
- криохранилища;
- программный замораживатель;
- криогенные вакуумные трубопроводы;
- внешнюю криогенную емкость;
- систему газоанализа и управления вентиляцией;
- систему управления криобанком.

kpuotek
Год осн. 1996

Сорбифер® Дурулес®

ЖЕЛЕЗО В ДОСТУПНОЙ ФОРМЕ

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ[1]

- **БЫСТРОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА[2] БЛАГОДАРЯ ОПТИМАЛЬНОЙ ДОЗИРОВКЕ ЖЕЛЕЗА**
- **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ[2,3] БЛАГОДАРЯ ТЕХНОЛОГИИ ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ «ДУРУЛЕС»[1]**
- **ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ[4]**

1 Сорбифер Дурулес. Инструкция по медицинскому применению препарата.

2 Дворецкий Л. И. и др., Сравнительная эффективность железосодержащих препаратов у больных с железодефицитной анемией. Клиницист, 2007;(1):31-37.

3 Дубинская Е. и др., Послеоперационная антианемическая терапия у больных с доброкачественной патологией полости матки. Врач, 2011;(11):61-64.

4 Воробьев П. А. и др., Клинико-экономический анализ, М.: Издательство «Ньюдиамед», 2004;215-219.

Реклама SRB_T_1_16_01

РУ П N011414/01

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.Г. Румянцев, И.Н. Захарова, И.С. Тарасова, В.М. Чернов 34

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К БИОБАНКИРОВАНИЮ В ГЕМАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ КРИОГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.А. Сазанов, Х.Х. Ерганоков, E. Pfeifer.....38

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АНЕМИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Н.И. Стуклов, И.Г. Басиладзе, А.В. Пивник, А.А. Лищинская, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парфенов.....42

СИДЕРАЛ ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Н.И. Стуклов, И.Г. Басиладзе, А.В. Пивник, А.А. Лищинская, Н.А. Фадеева, О.В. Князев, К.К. Носкова, А.И. Парфенов.....47

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т.В. Сушинская, Н.И. Стуклов, Ю.Э. Доброхотова, А.Н. Петров.....53

ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВИЧ ПРИ КОНИФЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А.В. Чистякова, Н.И. Стуклов, М.В. Туманова, М.Г. Дубницкая, О.В. Мухин, Е.П. Штырлина, А.В. Пивник 57

ГЕПАТОЛОГИЯ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОБОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ HCV И HBV ИНФЕКЦИЯМИ

Н.В. Вареха, Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов 59

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА «Д» И ЕГО КОРРЕКЦИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ УВО ПРИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, 1 ГЕНОТИПА

Е.И. Кухарева, П.П. Огурцов.....61

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГРУППЫ КРОВИ, ГЕНОТИПА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА-С ГЕНОТИПА-1 ПЕГИЛИРОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНАМИ И РИБАВИРИНОМ

Е.И. Кухарева, П.П. Огурцов 64

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПРИ АЛЛЕЛЬНОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ ADH1B

И.С. Микадзе, П.П. Огурцов, А.Е. Гущин, Ю.Д. Пометов, В.П. Нужный 67

ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА В ТРАНСПЛАНТАТЕ ПЕЧЕНИ

А.Р. Ниязов, П.П. Огурцов, В.Е. Сюткин, Н.В. Мазурчик, Б.И. Зыкин 69

ПРОДУКЦИЯ ФАКТОРОВ КЛЕТОЧНОГО РОСТА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

Н.А. Ригер, В.С. Евстратова, Н.В. Трусов, А.С. Балакина, К.В. Мжельская, С.А. Апрятин, И.В. Гмошинский 71

КАТАЛОГ КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ 74

ГЕМАТОЛОГИЯ

ЧАСТОТА И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЕФИЦИТА СЫВОРОТОЧНОГО ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т.И. Богатырева, В.В. Павлов, М.В. Полуэктова, Н.В. Рябикина
Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра (НМИРЦ), Обнинск

Современные возможности терапии лимфомы Ходжкина позволяют рассчитывать на стойкий эффект первой линии лечения у 95% больных с I-II стадией и у 80% больных с III-IV стадией. Молодой возраст большинства пациентов остро ставит проблему качества последующей жизни, поэтому важнейшей задачей является выбор схемы полихимиотерапии (ПХТ) с наилучшим соотношением эффективности и токсичности. Единого мнения относительно оптимальной схемы индукции ремиссии нет, в основном используются схемы ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) или BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфан, винкристин, натулан, преднизолон). Преимущества и недостатки этих конкурирующих схем стали предметом рандомизированных исследований, результаты которых при III-IV стадиях ожидаемо неоднозначны ввиду высокой прогностической неоднородности этой когорты пациентов. Надежды на снижение доли больных с ятрогенными последствиями возлагаются на текущие лечебные протоколы, в которых при помощи PET-KT оценивается ответ на первые 2-4 цикла ПХТ с последующей деэскалацией лечения либо, наоборот, его интенсификацией. При этом выбор исходной схемы ПХТ по-прежнему зависит от сложившихся предпочтений (ABVD – в Северной Америке, Италии, Великобритании, BEACOPP – в Германии и других странах Европы). В МРНЦ им. А.Ф. Цыба (г. Обнинск), начиная с 1998 г., в лечении продвинутых стадий используется прогностическая модель, позволившая с успехом применять относительно мягкий вариант лечения – схему ABVD – примерно у 40% больных ЛХ III-IV стадий; показания для назначения BEACOPP-21 и BEACOPP-14 имели, соответственно, 40-45% и 15% пациентов. Дефицит сывороточного железа относят к проявлениям токсичности заболевания, однако предиктивный потенциал этого легко определяемого клинического показателя недостаточно изучен.

Цель – изучить частоту дефицита сывороточного железа у больных лимфомой Ходжкина в дебюте заболевания в зависимости от факторов международного прогностического индекса и прогностической модели МРНЦ.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включены данные 482 больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), получавших лечение в отделении лучевой и лекарственной терапии гемобластозов в период с 2000 по 2016 гг. Среди них было 205 мужчин и 277 женщин в возрасте от 16 до 75 лет (медиана 27 лет). Стадию заболевания устанавливали в соответствии с классификацией Анн-Арбор (1971 г.) и поправкой Cotswalds (1989 г.). Для больных ЛХ III-IV стадии подсчитывали число баллов по международному прогностическому индексу (МПИ). Все пациенты получали комбинированное лечение: 6-8 циклов ПХТ+ ЛТ. При ЛХ I-II стадий применяли схему ABVD, а в случаях с лимфоцитопенией в периферической крови – схему BEACOPP-21. Больным ЛХ III-IV стадий схему ПХТ (ABVD, BEACOPP-21, BEACOPP-14) выбирали в соответствии с прогностической моделью МРНЦ; подразделение на группы благоприятного, неблагоприятного и особо неблагоприятного прогноза проводилось с учетом ранее выявленных факторов риска раннего прогрессирования (ФРРП): а) нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение, б) специфический перикардит, в) поражение костей/костного мозга. В 2006 г. прогностическая модель МРНЦ была дополнена двумя дополнительными факторами риска, а именно, МПИ ≥4 баллов и/или абсолютная лимфоцитопения в периферической крови (<0,6х109/л) у больных с МПИ 0-3. В подобных случаях больным без ФРРП вместо ABVD назначали BEACOPP-21, а больным с ФРРП вместо BEACOPP-21 назначали BEACOPP-14. Выборка 482 пациентов из базы на 838 человек диктовалась наличием результата определения уровня сывороточного железа до начала лечения. Оценивали частоту дефицита сывороточного железа (<11 мкмоль/л) в зависимости от различных клинических параметров, числа баллов по международному прогностическому индексу (МПИ), а также в зависимости от отдельных факторов риска, включенных в МПИ (мужской пол, возраст ≥45 лет, IV стадия, гемоглобин <105 г/л, лейкоциты >15000/мкл, лимфоцитопения <1000/мкл, альбумин <40 г/л). Подсчитывали выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) в зависимости от дефицита железа.

Результаты

До начала лечения сниженный уровень сывороточного железа присутствовал у 336 (70%) из 482 пациентов; показатель колебался в пределах 1,7-10,9 мкмоль/л, медиана составила 5,6 мкмоль/л. Пол и возраст пациентов не оказывали досто-

верного влияния на встречаемость дефицита железа (табл. 1). Уровень гемоглобина в крови до лечения был снижен с равной частотой (43-47%) у мужчин и женщин, и в 93-95% случаев сочетался с дефицитом железа. Однако у половины больных ЛХ при нормальном исходном уровне гемоглобина содержание железа оказывалось сниженным, с незначимым перевесом женщин (54,7% против 43,6%, p=0,09).

Таблица 1. Частота дефицита сывороточного железа у больных лимфомой Ходжкина до начала лечения

Показатель			Общее кол-во больных	Больные со сниженным уровнем сывороточного железа (<11 мкмоль/л)	
				n (%)	Медиана содержания Fe (мкмоль/л)
Количество пациентов			482	336 (69,7)	5,6
Пол:	муж		205	135 (65,8)	5,3
	жен		277	201 (72,6) p=0.138	5,6
Возраст:		до 45 лет	424	297 (70,0)	5,6
		≥45 лет	58	39 (67,2) p=0.77	6,0
Hb:	муж	≥130 г/л	117	51 (43,6)	7,5
		<130 г/л	88	84 (95,4)	4,7
	жен	≥120 г/л	148	81 (54,7) p=0.091,2	7,1
		<120 г/л	129	120 (93,0)	5,0
Прогностическая группа					
I-II ст. без факторов риска			51	21 (41,2)	7,3
I-II ст. с факторами риска			145	83 (57,2)	6,1
III-IV ст., благоприятный прогноз			98	66 (67,3)	6,1
III-IV ст., неблагоприятный прогноз			104	90 (86,3)	5,5
III-IV ст., особо неблагоприятный прогноз			84	76 (90,5) p=0.000	4,3
Количество баллов МПИ:					
0 баллов			106	56 (52,8)	6,8
1 балл			143	82 (57,3)	6,6
2 балла			97	70 (72,0)	6,3
3 балла			87	83 (95,4)	4,5
4 балла			24	23 (85,0)	3,7
5 баллов			25	22 (88,0) p=0.000	3,8

По мере увеличения стадии заболевания, т.е. объема опухолевой массы, доля больных с дефицитом железа достоверно возрастала с 41,2% до 90,5 % (p=0.000). Аналогичную тенденцию отражали баллы МПИ (p=0,000); однако по критерию дефицита железа неблагоприятным было наличие уже 2 баллов МПИ. С этой точки зрения градации модели МРНЦ, подразделяющей больных ЛХ III-IV стадий на 3 прогностические подгруппы (табл. 1), представляются более точными.

Отдельные факторы риска, включенные в МПИ, достоверно чаще сопутствовали пациентам с дефицитом сывороточного железа, особенно сниженный альбумин (табл. 1), что должно привлечь внимание к состоянию печени. Оценка частоты вовлечения лимфоузлов ворот печени как маркера субклинического поражения этого органа показала, что среди больных с дефицитом железа доля пациентов с поражением лимфоузлов ворот печени была достоверно большей: 37% против 20% у пациентов с нормальным уровнем железа (p=0,034).

Таблица 2. Сочетаемость дефицита железа с отдельными факторами риска Международного прогностического индекса

	Нормальное содержание сывороточного железа		Сниженное содержание сывороточного железа		
	Кол-во больных	%	Кол-во больных	%	p
Лимфоцитопения (<1000/мкл)	12	8,2	74	22,0	0.000
Лейкоциты >15000/мкл	10	6,8	80	24,0	0.000
Лейкоциты <4000/мкл	3	2,0	10	3,0	0,789
Альбумин <40 г/л	15	10,3	107	34,0	0,000

При медиане наблюдения 60 мес мы не обнаружили достоверного влияния дефицита железа на показатели выживаемости больных с продвинутыми стадиями ЛХ, что объяснимо небольшим числом случаев нормального уровня железа у этой категории пациентов. В группе больных ЛХ I-II стадии без факторов риска (n=51) единственный случай ранней прогрессии отмечен у пациента, отличавшегося сочетанием абсолютной лимфоцитопении и дефицита железа; ОВ в этой группе 100%. Вместе с тем, в группе больных ЛХ I-II стадии с общепринятыми факторами неблагоприятного прогноза (n=145) дефицит железа сопутствовал достоверному учащению неудач лечения: выживаемость без прогрессирования составила 82,8% против 95,7 при нормальном уровне железа (p=0,009), а общая выживаемость – 93,6 против 100% (p=0,092).

Заключение

При лимфоме Ходжкина патогенез дефицита железа в дебюте заболевания изучен недостаточно и требует дальнейшего уточнения. Очевидно, что сниженный уровень железа коррелирует с большинством других параметров, используемых для формирования групп риска. Однако при выявлении необъяснимого дефицита железа у больных лимфомой Ходжкина I-II стадий с общепринятыми факторами неблагоприятного прогноза целесообразно активное использование ПЭТ/КТ до начала лечения и повторение этого исследования после 2 курсов ABVD.

Таблица 3. Отдаленный результат лечения больных ЛХ с дефицитом сывороточного железа (<11 мкмоль/л) в дебюте заболевания

Прогностическая группа	Кол-во больных	Выживаемость без прогрессирования, %			Общая выживаемость,%		
		норма Fe	дефицит Fe	P	Норма Fe	дефицит Fe	p
I-II ст. без факторов риска	51	100	95		100	100	
I-II ст. с факторами риска	145	95,7	82,8	0,009	100	93,6	0,092
III-IV ст., благоприятный прогноз	98	90,5	87	0,70	86,7	97,8	0,9
III-IV ст., неблагоприятный прогноз	104	71,6	82,2	0,812	100	92,0	0,81
III-IV ст., особо неблагоприятный прогноз	84	87,5	62,9	0,49	80	92,2	0,806

	Больные без дефицита Fe, N=146		Больные с дефицитом Fe, N=336		
	n	%	n	%	p
I-II ст. без факторов риска	30	8,2	21	22,0	0,000
Лейкоциты >15000/мкл	10	6,8	80	24,0	0,000
Лейкоциты <4000/мкл	3	2,0	10	3,0	0,789
Альбумин <40 г/л	15	10,3	107	34,0	0,000

О ВОЗМОЖНОСТИ РАЗРАБОТКИ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ОСНОВ СОЗДАНИЯ РЕГИОНАЛЬНЫХ РЕГИСТРОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ СИСТЕМЫ КРОВИ

Т.Ц. Гармаева[1,2], С.М. Куликов[1], М.А. Русинов[1], О.Е. Очирова[3], Е.Ю. Лудупова[3]

[1] Гематологический научный центр, Москва

[2] Российский университет дружбы народов, Москва

[3] Республиканская клиническая больница им. Н.А. Семашко, Улан-Удэ

Для полноценного анализа эффективности деятельности гематологической службы любого уровня бесспорным является постоянное совершенствование информационных систем, обеспечивающих регистровую деятельность. В целом определение «медицинский регистр» подразумевает систему обнаружения и регистрации больных с дальнейшим мониторингом объективных показателей и жизненного статуса пациентов, а также наиболее важных событий, происходящих в периоды течения и лечения заболевания, данных о терапии [1,2,3]. Медицинские регистры в России активно используются в качестве информационно-аналитических инструментов для получения достоверной динамической информации о базовых эпидемиологических показателях: заболеваемости, распространенности, выживаемости и смертности больных, что в свою очередь позволяет оценить эффективность терапии и планирование, например, противораковых мероприятий [1,4]. Создание региональных регистров онкогематологических больных как задача административно-практического уровня компетенции предполагает широкие возможности представления и расширения доступности границ клинико-эпидемиологических знаний для специалистов, непосредственно оказывающих профильную специализированную и высокотехнологичную медицинскую помощь, так и для региональных административных органов.

Основная цель региональных медицинских регистров – это полный (тотальный) учет пациентов с заболеваниями системы крови в регионе (области, крае, республике) с обязательным контролем достоверности диагностики включения профильных больных, регулярности мониторинга эффективности их лечения и актуализации информации о текущем статусе пациента. Регистровая деятельность подразумевает полноту регистрации всех новых случаев заболеваний системы крови, поэтому она будет способствовать повышению качества первичной диагностики орфанной патологии, позволит проанализировать случаи поздней диагностики заболеваний, а также экспертным путем оценить эффективность

оказания специализированной и/или высокотехнологичной профильной медицинской помощи.

Задачи регистра

1. Анализ распространенности, заболеваемости, смертности и других демографических и эпидемиологических характеристик;
2. Анализ точности первичной диагностики, качества полноты обследования больных, используемых методов исследований для прецизионной верификации диагноза заболевания, качества и адекватности терапии;
3. Стандартизация диагностики и лечения больных в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями;
4. Создание информационно-методической базы для проведения выборочных клинико-эпидемиологических исследований;
5. Получение статистической отчетной информации для представления в официальные государственные структуры.

Региональный регистр заболеваний системы крови – это система организации сбора, хранения, передачи, обработки и анализа собранной информации о гематологических больных на уровне отдельного региона (республики, области, края). Региональный регистр в своем составе объединяет сеть лечебно-профилактических учреждений: республиканские, областные, городские больницы с гематологическим стационаром, стационаром дневного пребывания онкогематологических больных, амбулаторно-поликлинических служб и органов ЗАГС. Региональный регистр обладает сложной функциональной и информационной структурой, которая обеспечивает не только взаимодействие с внешними источниками и потребителями информации, но и слаженное функционирование его внутренних составляющих (рис. 1).

Взаимодействие с внешними агентами регистра обеспечивается разного рода процедурами, инструкциями, законодательными документами, регламентирующими деятельность, приказами и распоряжениями региональных министерств и ведомств. Важнейшей составляющей регистра является система передачи информации, включающая архив, информационные базы данных, компьютерные программы управления системами передачи данных, хранения, анализа и защиты информации. Управление информационными процессами может осуществляться научным информационно-аналитическим центром регистра. В связи с возросшими в последние годы требованиями финансового контроля особое внимание обращено на качество заполнения первичной документации, которая непосредственным образом влияет на достоверность и «цену» результирующей, окончательной информации. Кроме утвержденных рутинных форм первичной медицинской документации, должны

Рисунок 1

быть разработаны специальные учетные формы с выверенными данными по каждому больному в соответствии с выбранными показателями и соблюдением единых правил и стандартов. Так как ценность регистра определяется полнотой и правильностью введенных данных, то наполнение базы данных регионального регистра потребует готовности конечных пользователей (врачей, регистраторов и т.д.) к качественному и своевременному заполнению форм первичной регистрации и мониторинга. Этапы создания и запуска в эксплуатацию регионального регистра схожи с выполнением научного клинико-эпидемиологического исследования, начиная от разработки научного протокола и его дальнейшего представления на этическом комитете, написания общего информационного протокола (протокол сбора данных, обеспечение контроля качества, протокол обработки и анализа данных) с техническим заданием, непосредственно разработки инструментария и осуществления пилотных стадий до собственно аналитического этапа, заканчивающегося выходом соответствующих публикаций [5].

Создание региональных регистров заболеваний системы крови позволит получать динамические эпидемиологические оценки, данные для фармакоэкономического анализа, информацию для планирования и прогнозирования оценок влияния на бюджет и финансового контроля, особенно в рамках государственной

программы семи высокозатратных нозологий, формирования перечней жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов для оказания медицинской специализированной помощи, обязательных для главных внештатных специалистов – гематологов, главных врачей, министерств здравоохранения и ведомств регионов Российской Федерации.

Список литературы

1. Лазарева О.В., Куликов С.М., Черников М.В., Виноградова О.Ю., Хорошко Н.Д., Туркина А.Г. Медицинские регистры: история и современные возможности. Регистр больных хроническим миелолейкозом. Гематология и трансфузиология, 2013, том 58, №3, 3-8 с.
2. Куликов С.М., Виноградова О.Ю., Челышева Е.Ю., Тищенко И.А., Туркина А.Г. и др. Заболеваемость хроническим миелолейкозом в 6 регионах России по данным популяционного исследования 2009-2012 гг. Терапевтический архив, 2014, том 86, №7, 24-30 с.
3. Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Русинов М.А., Зотина Е.Н., Гаврилова Л.В., Приступа А.С., Вопилина Н.А., Борисенкова Е.А., Куликов С.М. Показатели заболеваемости острыми лейкозами в отдельных регионах РФ. Гематология и трансфузиология, 2016, №1, приложение №1, Материалы III Конгресса гематологов России, 12-13 с.
4. Мерабишвили. В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей, часть II, С-Петербург, 2015, 284 с.
5. Гармаева Т.Ц. Вирусные гепатиты В и С у больных заболеваниями системы крови. Автореферат дис. д-ра мед. наук, Москва, 2012, 46 с.

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ VEGF-A И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ VEGFR1 И VEGFR2 В ОЦЕНКЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МИЕЛОДИСПЛАСТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ (МДС)

Г.А. Дудина[1], Н.Н. Калитин[2], С.В. Семочкин[3]

[1] Московский клинический научно-практический центр, Москва

[2] Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Введение

Фактор роста VEGF-A и его рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 относятся к суперсемейству VEGF. Эти молекулы принимают участие не только в регуляции неоангиогенеза в нормальных условиях и при злокачественной трансформации, но и способствуют пролиферации клеток при многих солидных и несолидных опухолях [Lee TH et al. PLoS Med. 2007; 4: e186. Podar K and Anderson KC. Blood. 2005; 105: 1383-1395]. В то же время значение экспрессии VEGF-A, а также его рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в качестве возможных молекулярных звеньев в патогенезе МДС до сих пор практически не изучено.

Материал и методы

Исследована группа из 15 здоровых добровольцев и 12 пациентов с впервые установленным диагнозом МДС низкого и промежуточного 1 риска. Материалом исследования служила мононуклеарная фракция клеток (МФК), которую получали путем разделения периферической крови здоровых лиц и аспиратов костного мозга больных в градиенте «Ficoll». Последующее выделение из МФК тотальной РНК и синтез из нее кДНК в ходе обратной транскрипции были выполнены по стандартным протоколам.

Для определения уровней экспрессии генов VEGF-A, VEGFR1 и VEGFR2 в контрольной группе и у больных МДС использовали метод ПЦР в реальном времени. Для нормирования данных использовали экспрессию гена 60S субъединицы рибосомы RPL27. Обработку результатов проводили с использованием пакета статистических программ GraphPad Prism 5.02.

Результаты

Мы обнаружили статистически достоверное различие в уровнях экспрессии гена VEGF-A между контрольной группой и группой больных МДС низкого и промежуточного 1 риска: среднее значение экспрессии VEGF-A у пациентов было в 4,59 раза выше ($p<0,0001$), по сравнению с группой здоровых лиц. Изменения экспрессии гена VEGF-A между двумя исследованными группами были конкордантны изменениям экспрессии рецептора VEGFR1. Так, мы определили, что уровень экспрессии гена VEGFR1 в группе больных МДС был в 2,28 раза выше ($p<0,01$), чем в группе здоровых добровольцев. Аналогичная тенденция была отмечена и для соотношения средних показателей экспрессии между этими группами при анализе экспрессии гена рецептора VEGFR2. Мы показали, что разница в экспрессии гена VEGFR2 группы больных относительно группы здоровых добровольцев была наибольшей: средний уровень экспрессии VEGFR2 у больных был в 46,25 раза выше ($p<0,01$), чем данный показатель у здоровых лиц.

Как подтвердили результаты ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа, уровни экспрессии, прежде всего, генов VEGF-A ($p<0,0001$) и VEGFR2 ($p<0,0001$), а также гена VEGFR1 ($p<0,05$) могут служить независимыми кандидатными диагностическими маркерами при МДС.

Заключение

Превалирование экспрессии лиганда VEGF-A и двух его рецепторов VEGFR1 и VEGFR2 в группе больных МДС может свидетельствовать о гипотетически большей интенсифицированности аутокринных и паракринных сигналов через соответствующие сигнальные системы (VEGF-A–VEGFR1) и/или (VEGF-A–VEGFR2) и, как следствие, о неблагоприятном прогностическом значении в патогенезе МДС.

Данные ROC анализа о дифференциальном характере экспрессии генов VEGF-A, VEGFR1 и VEGFR2 у здоровых лиц и пациентов с МДС позволяют их также рассматривать в качестве потенциальных диагностических факторов при МДС.

ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ ЗАРЯД КЛЕТОК КРОВИ – ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Г.И. Козинец
д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва

В подержании нормальной жизнедеятельности клетки важную роль играет состояние ее поверхностной мембраны. Известно, что клетки, участвующие в структуре движущейся крови, несут на своей поверхности отрицательный электрический заряд, обусловленный наличием полярных групп, обращенных во внешнюю среду. Одним из источников информации о величине заряда на поверхностной мембране является метод электрофореза в постоянном поле, основанный на способности клеток перемещаться с той или иной скоростью в электрическом поле и измерении их электрофоретической подвижности (ЭФП).

Показатель ЭФП находится в прямо пропорциональной зависимости от плотности электрического заряда на поверхности клетки и позволяет получать вполне определенную физико-химическую характеристику поверхностной плазматической мембраны, что, несомненно, важно для более полной оценки функциональной полноценности клеток гемопоэза.

При ряде патологических состояний величина отрицательного заряда плазматической мембраны клеток крови может изменяться, притом весьма существенно, как в результате физико-химических превращений на клеточной поверхности, так и вследствие нарушения состава окружающей среды. Исследование ЭФП различных клеточных элементов в сочетании с другими современными методами создает более широкие возможности для диагностики и оценки эффективности терапии при некоторых заболеваниях.

Большое значение для функциональной деятельности клеток крови имеют молекулярно-биологические изменения на уровне поверхностной мембраны клеток. Это во многом определяет существование таких процессов, как адгезия, агрегация, перемещение клеток, фагоцитоз и т.д. В связи с этим электрический поверхностный заряд играет важную роль во многих процессах жизнедеятельности клеток, и имеет определенную постоянную величину для каждого вида последних. Заряд зависит от биологических свойств клетки и ее микроокружения. Показано, что наибольшей ЭФП из всех клеток крови обладают эритроциты (1,128±0,2), затем – лимфоциты (1,025±0,01) и наименьшей – нейтрофилы (0,884±0,02). Тромбоциты имеют ЭФП, равную 0,910±0,02 мкм с в-1 с-1.

Следовательно, электрический заряд поверхностной мембраны клеток является довольно характерной величиной для каждого типа клеток. Поскольку вся популяция клеток крови по своему составу неоднородна, то очень важно иметь критерии для распределения клеток по их ЭФП. Это позволяет наиболее точно оценить специфику изменения клеточной поверхности при тех или иных состояниях системы крови, что в свою очередь открывает возможности для диагностики эффективности проводимой терапии.

РЕГУЛЯЦИЯ ИММУНИТЕТА ПРИ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина, Т.В. Константинова
Медицинский радиологический научный центр
им. А.Ф. Цыба – филиал НМИРЦ, Обнинск

Введение

В последние десятилетия открыта малая популяция Т-лимфоцитов, получившая название «регуляторные Т-клетки» (Treg). Охарактеризован ее фенотип и функции: Treg поддерживают стабильность иммунной системы – повышение их количества супрессирует функции эффекторных клеток, снижая противоопухолевый и противоинфекционный иммунитет, уменьшение приводит к потере контроля сохранения нормального уровня активации, влекущее гиперактивацию иммунокомпетентных клеток, способствуя развитию аутоиммунной патологии и аллергии.

В некоторых исследованиях отмечено повышение величины регуляторных Т-клеток при лейкозах и лимфомах. Возможно, что эффективность лечения онкологических заболеваний может быть обусловлена нормализацией уровня регуляторных лимфоцитов с последующим восстановлением уровня иммунореактивности. В случае сохранения высокого количества регуляторных клеток предполагается большая частота развития рецидивов и прогрессирования заболевания. Поэтому актуальной и приоритетной задачей научно-прикладных исследований становится изучение исходного уровня регуляторных клеток при лимфопролиферативных заболеваниях и их чувствительности к методам химиолучевого лечения.

Цель – изучить уровень регуляторных Т-лимфоцитов при лимфопролиферативных заболеваниях и оценить их реакцию на химиолучевую терапию.

Для достижения этой цели были решены следующие задачи:

1. Сопоставлен нормальный уровень Treg-клеток с их уровнем в дебюте и рецидиве у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), неходжкинскими лимфомами (НХЛ), В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ).
2. Сравнен уровень Treg-клеток у больных НХЛ при локальных и распространенных формах процесса с выходом аберрантных клеток в циркуляцию крови.
3. Оценен ответ Treg-клеток на химиолучевую терапию при НХЛ и В-ХЛЛ.

Материал и методы

Выполнено 71 исследование периферической крови больных с ЛХ (7), НХЛ (общее число исследований – 32, локальные формы – 10, с выходом клона клеток в кровь – 5, после лечения – 9, рецидив – 8) и ХЛЛ (общее число исследований – 30, до лечения – 24, после лечения – 6). Фенотип Treg-клеток определен с использованием 4-х цветной флуоресцентной метки методом проточной цитофлуориметрии как CD45+CD4+CD25+CD127- на приборе BD FACSCanto II.

Фенотип клональной популяции при В-ХЛЛ и распространенной форме НХЛ определен с помощью панели моноклональных антител, разработанной для этих целей и рекомендованной Международной ассоциацией гематологов. Контрольной группой служили данные периферической крови 10 практически здоровых людей. Химиолучевая терапия НХЛ проводилась по схемам 6-8 циклов ПХТ (схемы CHOP, R-CHOP, CIOP)+при необходимости консолидирующее облучение очагов поражения при НХЛ в СОД30 Гр). Сравнение групповых данных проведено с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты

В дебюте ЛХ, НХЛ и ХЛЛ уровень Treg-клеток по сравнению с нормой (2,09%/0,016*10^9кл/л) составил, соответственно, 5,54%/0,023*10^9кл/л; 8,88%/0,11*10^9 кл/л и 8,94%/0,23*10^9кл/л (рис. 1. А, В).

При локальной НХЛ количество Treg-клеток превышает контрольные значения в 3,5 раза, а при лейкемических формах – в 10 раз. При В-ХЛЛ относительный и абсолютный уровень Treg-клеток сопоставим с лейкемической формой НХЛ

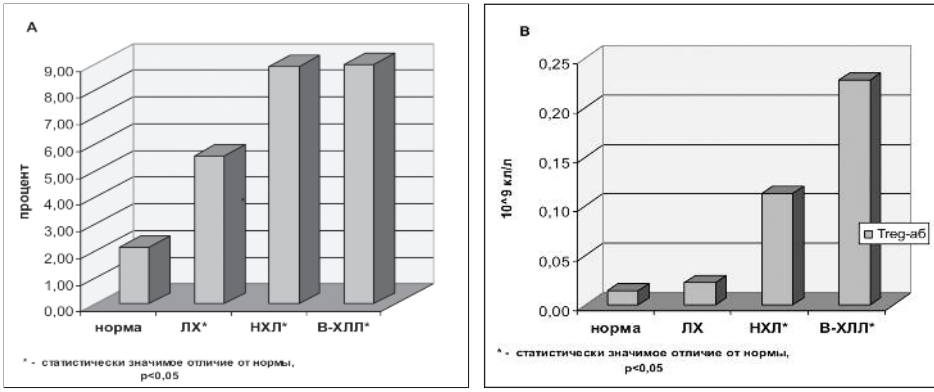

Рисунок 1. Процент (А) и количество (В) Treg-клеток в дебюте лимфопролиферативных заболеваний

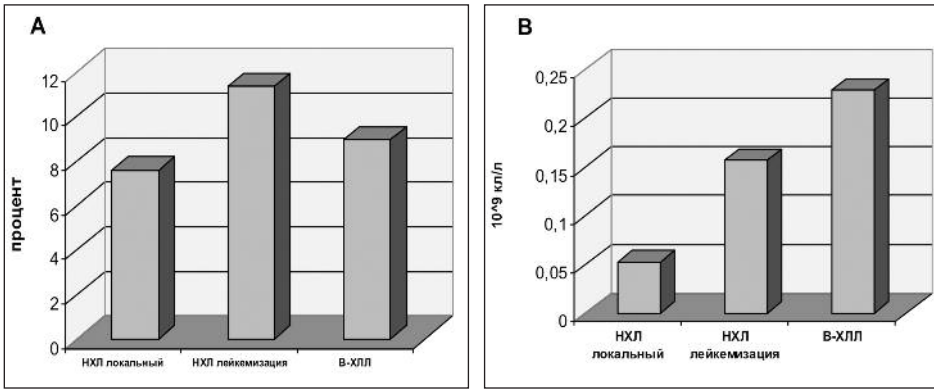

Рисунок 2. Процент (А) и количество (В) Treg-клеток в зависимости от отсутствия/наличия в крови аберрантных лимфоцитов

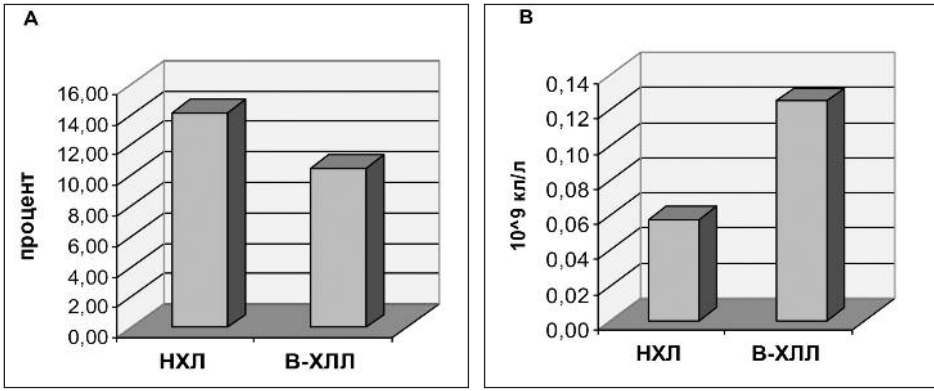

Рисунок 3. Процент (А) и количество (В) Treg-клеток после химиолучевого лечения НХЛ и В-ХЛЛ

(рис. 2. А, В). При рецидивах НХЛ относительное и абсолютное число Т-регуляторов сопоставимо с их уровнем в дебюте заболевания.

После лечения НХЛ и В-ХЛЛ процент регуляторных Т-клеток возрастал до 14,5% и 10,7% соответственно; при НХЛ их количество оставалось на прежнем уровне (0,06*109 кл/л), а при ХЛЛ снижалось в 2 раза (0,12*109 кл/л) (рис. 3. А, В).

Эти результаты свидетельствуют об относительной резистентности регуляторных Т-клеток к компонентам использованных методов химиолучевого лечения. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки и внедрения в клиническую практику стратегии, направленной на прицельную элиминацию численности Treg-клеток для модуляции их супрессирующей функции.

Заключение

1. При лимфопролиферативных заболеваниях (НХЛ и В-ХЛЛ) значимо повышено относительное и абсолютное количество Treg-клеток, при ЛХ повышен только процент Treg-клеток. При рецидивах НХЛ относительное и абсолютное число Т-регуляторов сопоставимо с их уровнем в дебюте заболевания.
2. При локализованной форме НХЛ количество Treg-клеток превышает норму в 3,5 раза, а при лейкемических формах – в 10 раз. При В-ХЛЛ относительный и абсолютный уровень Treg-клеток сопоставим с лейкемической формой НХЛ.

Регуляторные Т-клетки проявляют резистентность к компонентам химиолучевого лечения по схемам CHOP±облучение очагов поражения в суммарной дозе 30Гр. После лечения процент регуляторных Т-клеток как при НХЛ, так и при В-ХЛЛ оставался повышенным. После лечения НХЛ количество Treg-клеток оставалось на прежнем уровне, а после лечения В-ХЛЛ снижалось в 2 раза. Относительная резистентность регуляторных Т-клеток предполагает внедрение дополнительных подходов к терапии этих заболеваний.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПЕРОРАЛЬНОЙ ФЕРРОТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРОДУКТОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ

В.В. Лебедев, В.Г. Демихов, А.В. Дмитриев, М.А. Фомина, Н.Б. Кравцова
Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань

Цель – оценить сравнительную эффективность и безопасность пероральных препаратов железа при лечении железодефицитной анемии у детей с использованием метода комплексной оценки продуктов окислительной модификации белков.

Материал и методы

В проведенном исследовании участвовало 46 детей в возрасте от 6 мес до 17 лет. Пациенты, отвечающие критериям отбора, и пациенты, законные представители которых подписали информированное согласие на участие в исследовании, распределялись случайным образом на две группы: 1-я – дети и подростки с установленным диагнозом «железодефицитная анемия» (ЖДА), получавшие в качестве ферротерапии сульфат железа (II) (Актиферрин, производство «Меркле ГмбХ», Германия) (24 ребенка); 2-я – дети и подростки с установленным диагнозом ЖДА, получающие в качестве ферротерапии гидроксид полимальтозный комплекс (ГПК) железа (III) (Мальтофер, производство «Никомед ГмбХ», Швейцария) (22 ребенка). Наблюдение и лечение проводилось в Научно-клиническом центре гематологии, онкологии и иммунологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

В ходе исследования оценивали эффективность проводимой ферротерапии при использовании стандартных дозировок, а также степень токсичности препаратов железа (количество нежелательных побочных явлений (НПЯ), уровень карбонильных производных белков в биологическом материале по методу R.L. Levine в модификации Е.Е. Дубининой [1] с использованием способа комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях по авторской методике к.м.н., доцента кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО РязГМУ М.А. Фоминой с соавт. [2].

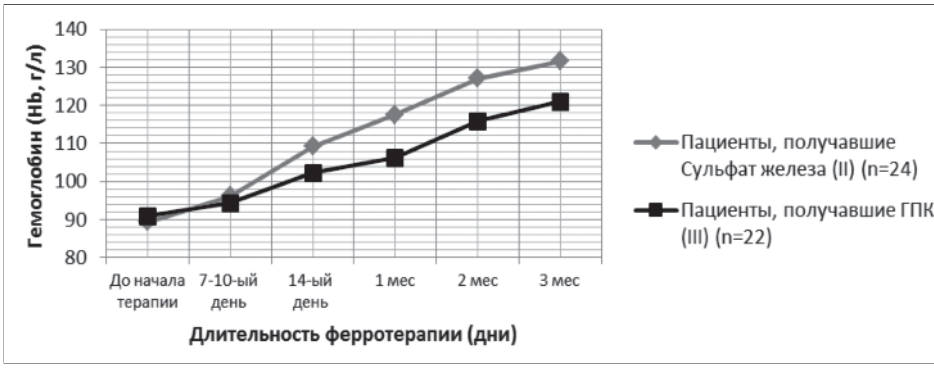

Рисунок 1. Динамика прироста уровня гемоглобина при использовании препаратов двух- и трехвалентного железа (p=0,01)

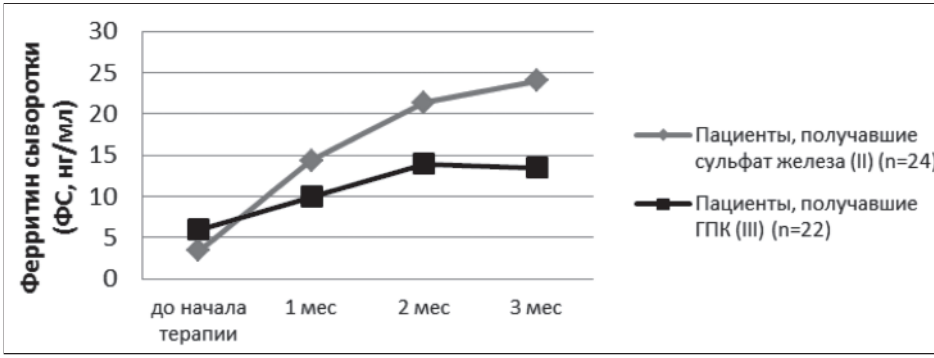

Рисунок 2. Динамика показателей ферритина сыворотки при использовании препаратов двух- и трехвалентного железа

Статистический анализ результатов исследования проведен с использованием стандартных методик, а также программ «Microsoft Office Excel 2010» и «Statistica 10.0».

Результаты

Средний уровень Hb в группах 1 и 2 через 2 нед пероральной ферротерапии составил 109,18±2,29 г/л и 102,27±3,01 г/л, соответственно (p=0,82) (рис.1).

Через 1 мес ферротерапии концентрация Hb у детей, получавших сульфат железа (II), оказалась статистически достоверно выше по сравнению с детьми, принимавшими Мальтофер (117,6±2,83 г/л vs. 121,0±3,47 г/л)(p=0,09).

Таблица 1. Побочное действие пероральных препаратов железа при лечении ЖДА

Препарат	Сульфат железа (II) (n=24)	Полимальтозный комплекс железа (III) (n=22)
Диарея	2 (8,3%)	1 (4,6%)
Запор	1 (4,2%)	1 (4,6%)
Рвота, тошнота	2 (8,3%)	
Боли в животе	1 (4,2%)	
Раздражительность		1 (4,6%)
Окрашивание эмали	5 (21%)	
Всего	11 (45,8)*	3 (13,6%)*

* p=0,014

Достоверно значимые различия в концентрации Hb наблюдались и через 3 мес лечения (131,56±2,21 г/л vs. 106,27±3,93 г/л)(p=0,034).

Статистически достоверно значимых различий уровня ферритина после 1 мес лечения препаратами железа не выявлено (14,37±2,9 нг/мл vs. 9,99±4,62 нг/мл)(p=0,47)

Концентрация ферритина сыворотки (ФС) через 3 мес лечения при использовании сульфата железа (II) статистически достоверно выше по сравнению с концентрацией ферритина у пациентов, принимавших ГПК (III) (24,0±2,95 нг/мл vs. 13,47±1,6 нг/мл)(p=0,003) (рис. 2)

НПЯ на фоне пероральной терапии статистически достоверно чаще наблюдались при использовании сульфата железа (II) (45,8% vs. 13,6%) (p=0,014) (табл. 1).

Сравнительный анализ окислительной модификации белков (ОМБ) на фоне приема препаратов железа показал, что уровень продуктов ОМБ при использовании ГПК (III) снижался, а при использовании сульфата железа (II) повышался (рис.3).

С целью оценки тяжести окислительного стресса определяли долю первичных (альдегидные формы) и вторичных (кето-формы) маркеров. Из приведенных результатов следует, что применение ГПК (III) не влияет на соотношение первичных и вторичных маркеров. Сульфат железа (II) способствует нарастанию первичных маркеров через 1 мес применения, что свидетельствует об обратимости окислительного стресса (рис.4). Важно отметить нарастание общего уровня карбонильных производных белков за счет альдегидных форм под действием сульфата железа (II), что демонстрирует активное повреждение протеинов. Однако в динамике усугубления данного процесса не отмечается.

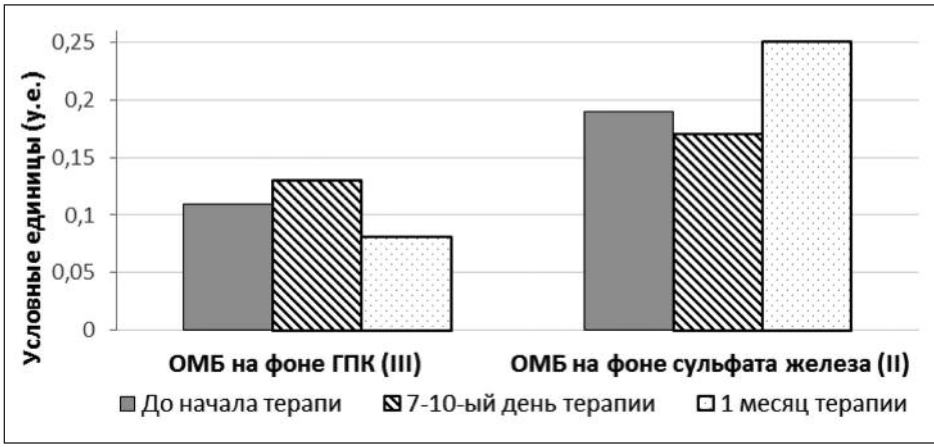

Рисунок 3. Окислительная модификация белков плазмы детей до и после лечения ГПК (III) и сульфатом железа (II)

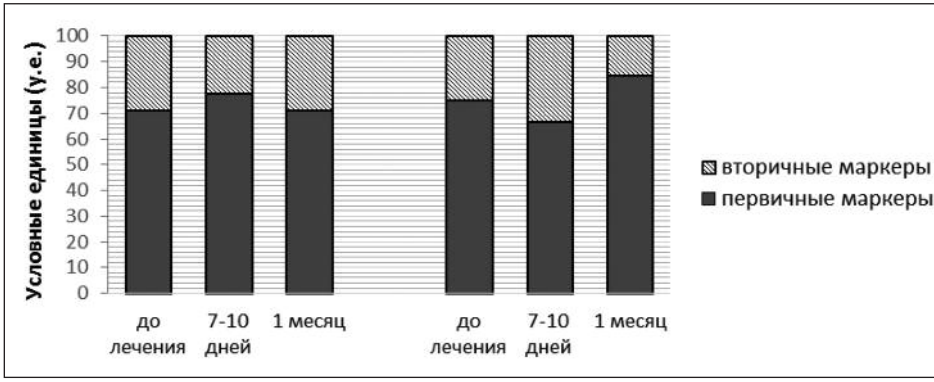

Рисунок 4. Анализ доли первичных и вторичных маркеров окислительного стресса пациентов до и после лечения ГПК (III) и сульфатом железа (II)

Заключение

1) Целевой уровень Hb через 3 мес терапии был достигнут в обеих группах исследования, однако скорость прироста Hb выше при использовании сульфата железа (II).

2) Концентрация ФС через 3 мес ферротерапии при использовании сульфата железа (II) статистически достоверно выше в сравнении с концентрацией ферритина у пациентов, принимавших ГПК (III).

3) Количество НПЯ у пациентов статистически достоверно чаще наблюдалось при использовании сульфата железа (II), чем ГПК (III) (45,8% vs. 13,6% p=0,014).

4) Уровень продуктов ОМБ через 1 мес пероральной ферротерапии снижается при использовании ГПК (III) и статистически достоверно повышается при использовании сульфата железа (II), что свидетельствует о его более высокой токсичности.

Список литературы

1. Дубинина Е.Е. и др. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения. Вопр. мед. химии. 1995;41(1):24-26.
2. Фомина М.А., Абаленихина Ю.В. Способ комплексной оценки содержания продуктов окислительной модификации белков в тканях и биологических жидкостях: методические рекомендации. ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава. Рязань. РИО РязГМУ. 2014:36-39.

РАННИЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Е.Б. Мачнева[1], И.Н. Захарова[1], И.С. Тарасова[2], В.М. Чернов[2]

[1] Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

[2] Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

Лечение железодефицитной анемии (ЖДА) занимает длительное время. Чрезвычайно важным является клинический и особенно лабораторный контроль эффективности лечения, который позволяет своевременно проводить коррекцию терапии, а в некоторых случаях указывает на необходимость дополнительного обследования и пересмотра диагноза.

Цель: определить наиболее ранние лабораторные критерии ответа на лечение препаратами железа.

Материал и методы

В рандомизированное проспективное клиническое исследование были включены 60 детей и подростков в возрасте от 1-го года до 17 лет с ЖДА различной степени тяжести. Общий анализ крови выполняли на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XT-2000i («Sysmex corporation», Япония), позволяющем определить количество ретикулоцитов (Ret) и ретикулоцитарные индексы – среднее содержание гемоглобина (Hb) в Ret (reticulocyte hemoglobin content – CHr), разницу между CHr и средним содержанием Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin – MCH) – D-Hb, фракцию незрелых Ret (immature reticulocyte fraction - IRF). Диагноз ЖДА устанавливали на основании снижения концентрации Hb в сочетании с гематологическими [средний объем эритроцита (mean corpuscular volume - MCV) менее 80 фл, цветовой показатель (ЦП) менее 0,85, MCH менее 26 пг] и биохимическими признаками дефицита железа (концентрация сывороточного железа менее 12,5 мкмоль/л, общая железосвязывающая способность сыворотки более 69 мкмоль/л, концентрация сывороточного ферритина менее 30 нг/мл, коэффициент насыщения трансферрина железом менее 17%). В исследование не включали детей и подростков с хроническими или острыми воспалительными заболеваниями, а также детей и подростков с невыявленным и/или неустраненным источником хронической кровопотери. После распределения (стратификации) детей на группы в зависимости от степени тяжести анемии пациентов каждой группы рандомизировали на 2 группы с помощью таблицы случайных чисел. Пациенты 1-й группы (n=30) получали

Таблица 1. Ранние лабораторные критерии ответа на лечение препаратами железа у детей и подростков с ЖДА

Группа пациентов	Показатель										
	Ret, × 10^9/л	CHr, пг	Hb, г/л	Ht, %	MCV, фл	MCH, пг	MCHC, г/л	ЦП	D-Hb, пг	RDW-CV, %	IRF, %
До начала лечения:											
1-я (препарат железа (III) на основе ГПК), n=30	29,5±11,3	24,9±3,9	97,8±11,9	30,8±3,5	73,9±7,9	23,3±3	313,2±10,9	0,69±0,09	1,4±1,9	17,4±5,3	15,2±4,9
2-я (сульфат железа), n=30	32,5±10,8	25,3±4,8	100,2±10,4	31,9±2,9	73,6±10,5	23,1±4,1	308,2±13,3	0,69±0,1	2,0±1,6	17,9±2,2	13,9±5,3
p_{1-2}	0,574	0,620	0,162	0,848	0,882	0,900	0,515	0,722	0,131	0,617	0,195
На 7-10-й день от начала лечения:											
1-я (препарат железа (III) на основе ГПК), n=30	47,6±22,8*	30,3±5,5*	101,5±14,1	32,2±3,5	75,9±7,2	23,9±3,2	313,6±13,5	0,7±0,09	6,1±3,9*	18,6±5,6	13,8±3,5
2-я (сульфат железа), n=30	44,5±19,1*	29,9±5,4*	104,5±11,0	33,5±3,9	75,7±9,7	23,9±3,7	311,0±15,9	0,7±0,1	5,5±3,9*	18,8±5,4	13,7±6,5
p_{1-2}	0,848	0,620	0,671	0,210	0,879	0,767	0,587	0,743	0,554	0,701	0,193
К концу 4-й нед лечения:											
1-я (препарат железа (III) на основе ГПК), n=30	30,2±9,3	29,5±4,9*	119,9±14,5*	36,3±3,9*	79,6±9,9*	25,1±3,2*	316,3±18,9	0,75±0,9*	4,2±2,8*	18,5±3,5	10,6±4,9*
2-я (сульфат железа), n=30	29,2±8,1	30,5±3,4*	115,9±16,1*	37,5±4,4*	77,4±7,9	25,5±4,0	322,0±9,9*	0,74±0,09*	4,1±3,4*	14,9±5,8	9,5±3,2*
p_{1-2}	0,805	0,963	0,156	0,276	0,431	0,927	0,527	0,819	0,818	0,068	0,181

RDW-CV (red cell distribution width) – ширина распределения эритроцитов по объему (коэффициент вариации).

* Получены статистически значимые различия по сравнению со значением показателя до начала лечения ($p<0,05$).

препарат железа (III) на основе гидроксид полимальтозного комплекса – ГПК (Мальтофер®, «Вифор (Интернэшнл) Инк.», Швейцария), пациенты 2-й группы (n=30) – солевой препарат железа (сульфат железа+D,L-серин, Актиферрин®, «Меркле ГмбХ», Германия). Дозы препаратов железа рассчитывали в соответствии с рекомендациями [1-3] и инструкциями по медицинскому применению препаратов. Для оценки эффективности лечения с помощью ранних критериев выполняли общий анализ крови на 7-10-й день лечения и в конце 4-й нед лечения. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы SPSS, версия 21.0. Данные представлены в виде средних величин (M)±стандартное отклонение (SD). Для сравнения количественных переменных применяли непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

До начала лечения группы пациентов были сопоставимы по всем гематологическим показателям. В ранние сроки от начала лечения (на 7-10-й день) у пациентов обеих групп произошло статистически значимое повышение количества Ret, CHr и D-Hb, что свидетельствует о том, что ретикулоцитарные индексы являются наиболее ранними критериями ответа на терапию препаратами железа и подтверждает данные других исследователей [4-6].

К концу 4-й нед лечения в 1-й группе пациентов произошло статистически значимое повышение CHr, Hb, гематокрита (Ht), MCV, MCH, ЦП и D-Hb, во 2-й группе пациентов – статистически значимое повышение CHr, Hb, Ht, средней концентрации Hb в эритроците (mean corpuscular hemoglobin concentration – MCHC), ЦП и D-Hb (см. табл.). Повышение у пациентов обеих групп средней концентрации Hb более чем на 10 г/л и Ht более чем на 3% к концу 4-й нед лечения свидетельствовало о правильно установленном диагнозе ЖДА и об эффективности проводимого лечения [7]. Нам не удалось выявить повышения IRF на 7-10-й день лечения, дальнейшее снижение этого показателя может свидетельствовать о том, что этот показатель является самым ранним маркером начала эффективного эритропоэза [6], и его изменения могут наблюдаться в более ранние сроки от начала терапии (до 7-10-го дня лечения).

Отсутствие статистически значимых различий между группами пациентов по всем гематологическим показателям на ранних этапах лечения (на 7-10-й день лечения и к концу 4-нед лечения) свидетельствует о том, что оба препарата железа (железа (III) на основе ГПК и сульфат железа) одинаково эффективны в лечении ЖДА. Полученные нами данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований [8].

Таким образом, в результате исследования было показано, что независимо от используемого препарата наиболее ранними критериями ответа на лечение препаратами железа являются ретикулоцитарные индексы, в частности, Ret, CHr и D-Hb, что позволяет рекомендовать их к широкому применению для оценки эффективности проводимой терапии ЖДА.

Список литературы

1. WHO, UNICEF, UNU. IDA: prevention, assessment and control: report of joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: WHO; 1998.
2. Монография по препарату Мальтофер. 3-е изд. М.: МегаПро; 2001. -96 с.
3. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков (пособие для врачей)/под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. М.: ООО «Конти Принт»; 2015. - 76 с.
4. Brugnara C., Laufer M.R., Friedman A.J., Bridges K., Platt O. Reticulocyte hemoglobin content (CHr): early indicator of iron deficiency and response to therapy. Blood. 1994; 83(10): 3100-3101.
5. Ullrich C., Wu A., Armsby C., Rieber S, Wingerter S, Brugnara C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. JAMA. 2005; 294(8): 924-930.
6. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие для врачей. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013. - 264 с.
7. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm Rep. 1998; 47 (RR-3): 1-29.
8. Yasa B., Agaoglu L., Unuvar E. Efficacy, tolerability and acceptability of iron hydroxide polymaltose complex versus ferrous sulfate: a randomized trial in pediatric patients with iron deficiency anemia. Int J Pediatr. 2011; 2011: 524-520.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ИММУНИТЕТА (IRIS-ВСВИ) У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА

А.В. Пивник[1], А. Лейгтон[2], А.А. Димитрова[2]

[1] Московский клинический научно-практический центр, Москва

[2] Российский университет дружбы народов, Москва

Воспалительный синдром восстановленного иммунитета (IRIS - immune reconstitution inflammatory syndrome) – это широко распространенное осложнение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), которое характеризуется возникновением новых или обострением предыдущих пролеченных заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза у ВИЧ-инфицированных пациентов на фоне положительного иммунологического и вирусологического ответа на антиретровирусную терапию.

По данным анализов эпидемиологии ВСВИ не было выявлено различий в группах пациентов по полу и возрасту. Однако имеет значение давность заболеваемости пациентов непосредственно ВИЧ-инфекцией: чем больше «стаж» заболевания, тем выше риск развития ВСВИ. Установлено, что минимальный срок возникновения ВСВИ после назначения схем ВААРТ составил 1 нед, а максимальный – 12 мес.

Несмотря на довольно высокую распространенность ВСВИ, его патогенез изучен недостаточно. Отмечено, что подавляющее число пациентов с ВИЧ в анамнезе уже имеют различные варианты коинфекций, то есть, имеют повышенную антигенную нагрузку. Это позволяет запустить реакцию вторичного иммунного ответа на имеющиеся чужеродные антигены, что в большинстве случаев и приводит к манифестации ВСВИ у некоторой части больных. Также имеет значение исходный уровень иммуносупрессии на момент назначения ВААРТ (риск ВСВИ увеличивается при количестве CD4<200 кл/мкл).

Имеется ряд неспецифических признаков, позволяющих заподозрить данный синдром: лабораторно подтвержденная ВИЧ-инфекция, получение ВААРТ, наличие положительного иммунного ответа на ВААРТ (критерии: иммунологический – рост показателя CD4-лимфоцитов; вирусологический – снижение уровня вирусной нагрузки ВИЧ), а также обострение латентно протекающих или пролеченных до начала ВААРТ заболеваний.

По некоторым данным ВСВИ развивается в 25% случаев у пациентов, получающих АРТ. Другие источники дают информацию о приблизительной манифестации в

15-30% случаев. Но следует предположить, что из-за трудностей, возникающих в диагностике, истинная частота развития остается неизвестной.

Установлено, что ВИЧ инфекция в стадии вторичных заболеваний 4В характеризуется, низким содержанием CD4, высокой вирусной нагрузкой, а также клиникой тяжелых оппортунистических заболеваний. К таким относятся злокачественные лимфомы, первичные лимфомы ЦНС, диссеминированная саркома Капоши, волосистая лейкоплакия, внелегочный туберкулез, пневмоцистная пневмония и генерализованные бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные поражения внутренних органов.

По данным анализов заболеваемости лимфомой Ходжкина у ВИЧ инфицированных больных за 15 лет до АРТ (1996) и 15 лет после введения в медицинскую практику ВААРТ отмечается увеличение заболеваемости ЛХ после ВААРТ на 8%. Согласно проведенным исследованиям обнаружено увеличение риска развития ЛХ в первые 6 мес терапии до 18%. Это совпадает с увеличением количества CD4-клеток и снижением вирусной нагрузки.

Ранее было показано увеличение смертности больных ВИЧ инфекцией в сочетании с туберкулезом и грибковыми инфекциями при начальном этапе лечения ВААРТ и, наоборот, успешная этиотропная терапия туберкулеза и грибковых инфекций до назначения ВААРТ. ВААРТ, которая назначается после купирования этих инфекций, протекает без значительных осложнений. В инструкциях к применению подчеркивается именно такая последовательность сочетанной терапии. Этот феномен нашел объяснение в мощном восстановлении CD4-клеточного окружения, создания воспалительного инфильтрата вокруг первичного возбудителя, «цитокинового шторма», приводящего к смерти пациента в отсутствие исходной этиотропной терапии до назначения ВААРТ. Данный синдром обозначен как IRIS - immune reconstitution inflammatory syndrome или ВСВИ – воспалительный синдром восстановления иммунитета. Аналогичная картина описана при возникновении ЛХ в первые 6 мес ВААРТ.

В доступной литературе имеется ограниченное количество информации о патогенезе, этиологии развития ВСВИ у ВИЧ-инфицированных лимфомой Ходжкина, как и многих оппортунистических инфекций. Необходимо более раннее выявление возможных коинфекций, детальное изучение влияния ВААРТ на организм ВИЧ-инфицированных пациентов.

Список литературы

1. David M., Willem D.F., Annelies V., Charles F. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. AIDS Research and Therapy 2007:4-9.
2. Achenbach CJ, Harrington RD, Dhanireddy S, Crane HM, Casper C, Kitahata MM. Paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients treated with combination antiretroviral therapy after AIDS-defining opportunistic infection. Clin Infect Dis. 2012;54:424-33.
3. Haddow LJ, Easterbrook PJ, Mosam A, et al. Defining immune reconstitution inflammatory syndrome: evaluation of expert opinion versus 2 case definitions in a South African cohort. Clin Infect Dis. 2009;49:1424-32.
4. Jevtovic D. J., Salemovic D., Ranin J. et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. British HIV Association HIV Medicine 2005;6:140-143.
5. Meintjes G, Scriven J, Marais S. Management of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr HIV/AIDS Rep. 2012;9:238-50.
6. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10:251-61.
7. Lanoy E, Rosenberg PS, Fily F, et al. HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy. Blood. 2011;118:44-9.
8. Barta SK1, Samuel MS2, Xue X3, Wang D3, Lee JY4, Mounier N5, Ribera JM6, Spina M7, Tirelli U7, Weiss R8, Galicier L9, Boue F10, Little RF11, Dunleavy K12, Wilson WH12, Wyen C13, Remick SC14, Kaplan LD15, Ratner L16, Noy A17, Sparano JA2. Changes in the influence of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Ann Oncol. 2015;26(5):958-66.
9. Med J Aust. French MA. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immune restoration disease 20 years on. 2012. 19;196(5):318-21.
10. Naidoo K1, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G, Bamber S, Gengiah S, El-Sadr WM, Friedland G, Abdool Karim S. The immune reconstitution inflammatory syndrome after antiretroviral therapy initiation in patients with tuberculosis: findings from the SAPiT trial. Ann Intern Med. 2012; 157(5):313-24.

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.Г. Румянцев[1], И.Н. Захарова[2], И.С. Тарасова[1], В.М. Чернов

[1] Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва

[2] Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

В настоящее время в РФ большинство авторов поддерживают наличие двух форм дефицита железа (ДЖ): латентный (скрытый) ДЖ (ЛДЖ) и железодефицитная анемия (ЖДА). Исключен из рассмотрения прелатентный ДЖ, как не имеющий клинической картины и лабораторных критериев диагностики. ЛДЖ представляет собой функциональное расстройство, при котором начинается потеря железа из депо, развивается сидеропенический синдром, но концентрация гемоглобина (Hb) остается нормальной. Чаще всего ЛДЖ имеет алиментарное (пищевое) происхождение, но может развиваться вследствие хронической кровопотери. ЛДЖ не имеет самостоятельной рубрики в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ-10) [1] и относится в раздел «Другие виды недостаточности питания», рубрика E61.1. ЖДА является более продвинутой стадией ДЖ, при которой снижена концентрация Hb, опустошено депо железа и имеется сочетание сидеропенического и анемического синдромов. ЖДА – самостоятельная нозологическая форма и ей присвоена рубрика D50 в МКБ-10 [1]. За рубежом ДЖ подразделяют на ДЖ без анемии, что соответствует отечественному термину ЛДЖ, и ДЖ с анемией, что соответствует отечественному термину ЖДА.

Работы последних лет посвящены получению частотных характеристик анемии и ДЖ у подростков. Показано, что анемия диагностируется примерно у 5% подростков, ДЖ – у 12,4-22,3% подростков [2-4].

Установлено, что клинические проявления анемического и сидеропенического синдрома, несмотря на то, что они могут быть ярко выражены, не специфичны и не могут быть единственными критериями постановки диагноза анемии и ДЖ [3, 5].

В качестве наиболее точных гематологических показателей для диагностики ДЖ и ЖДА предложены: Hb, гематокрит (Ht), цветовой показатель, средний объем эритроцита (mean corpuscular volume - MCV), среднее содержание Hb в эритроците (mean cell hemoglobin - MCH). Биохимические показатели, такие как сывороточный ферритин (СФ), сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки, коэффициент насыщения трансферрина железом, обладающие высокой

специфичностью, рекомендовано использовать не в рутинной практике, а только при выявлении изменений вышеуказанных гематологических показателей, т.е. для подтверждения ДЖ [3]. Полученные данные явились основой для разработки трехэтапного скрининга железодефицитных состояний у подростков [2, 3].

Проведено рандомизированное исследование по сравнению так называемого трапециевидного плана лечения ЖДА и терапевтического плана со 100% дозировкой препарата железа в течение всего курса лечения. Эффективность планов доказывали по нормализации концентрации СФ. При использовании нового плана нормализация концентрации СФ, свидетельствующая о восполнении запасов железа в депо и преодолении тканевой сидеропении, произошла у 75% больных, а при использовании старого (трапециевидного) плана – у 46,9% больных [6, 7]. В связи с этим врачам-педиатрам при лечении ЖДА рекомендовано использовать терапевтический план со 100% дозировкой препарата железа в течение всего курса лечения [8].

Серия публикаций в медицинских журналах и их доступность для врачей (репринты), издание большим тиражом пособия для врачей «Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков» [9], проведение симпозиумов на конгрессах, лекции для врачей-педиатров, акушеров и гинекологов, распространение на выставках информационных материалов фармацевтических компаний, занимающихся выпуском препаратов железа, привели к тому, что использование железа (III) гидроксид полимальтозного комплекса (ГПК) значительно выросло, а в некоторых регионах (например, Калужская область) стало преобладающим.

Контроль эффективности терапии важен у каждого больного, но особенно необходим, если применены минимизированные критерии диагностики ЖДА. К ранним критериям эффективности лечения ЖДА препаратами железа относятся ретикулоцитарная реакция и повышение концентрации Hb на 10 г/л и Ht на 3% к концу 4-й нед лечения по сравнению с изначальными значениями [10]. Впервые в отечественной практике в качестве ранних критериев оценки эффективности проводимой терапии ЖДА использованы ретикулоцитарные индексы. Показано, что наиболее ранними критериями ответа на лечение препаратами железа являются такие ретикулоцитарные индексы, как количество ретикулоцитов (Ret), среднее содержание Hb в Ret (reticulocyte hemoglobin content - CHr) и разница между CHr и MCH (D-Hb) [4].

К поздним критериям оценки эффективности лечения ЖДА относятся исчезновение клинических проявлений заболевания через 1,5-2 мес. от начала терапии и нормализация концентрации СФ (более 30 нг/мл).

Вышеуказанные позиции опубликованы в соответствующих документах: «Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия» [11] и «Детская гематология.

Клинические рекомендации» [8] и рекомендованы врачам для использования в практике.

Таким образом, ЖДА довольно хорошо изучена, известны частотные характеристики, разработаны методы диагностики, лечения и оценки эффективности проводимой терапии.

Отдельным предметом для изучения должен стать ЛДЖ как наиболее распространенная форма ДЖ. Прежде всего, подлежат четкому определению критерии диагностики ЛДЖ – функционального расстройства, потенциально приводящего к ЖДА. Требуют уточнения частотные характеристики (распространенность) ЛДЖ в регионах РФ, поскольку существует мнение о неодинаковой распространенности этого состояния.

В соответствии с рекомендациями, изложенными в «Протоколе ведения больных. Железодефицитная анемия» [11], при ЛДЖ больному назначают препараты железа в 50% дозировке сроком на 1-2 мес. Однако это утверждение никогда не проверялось в ходе специально спланированных исследований, особенно рандомизированных. Не существует единого мнения о том, какие препараты железа и с какой длительностью предпочтительно использовать для коррекции ЛДЖ. Отсутствуют практические рекомендации для врачей-педиатров по питанию детей разного возраста с ЛДЖ, примеры типовых меню, а в таблицах содержания железа в том или ином продукте врачу довольно трудно разобраться. И, наконец, проведение фармако-экономического анализа должно доказать целесообразность использования современных препаратов железа, в частности, железа (III) ГПК в коррекции ЛДЖ у детей и подростков, как это было доказано при ЖДА [9, 12].

Перечисленные позиции являются клиническими задачами, которые предстоит решить в ходе дальнейших исследований. Полученные результаты позволят разработать практические рекомендации по диагностике и лечению ЛДЖ, в которых так нуждаются врачи-педиатры.

Список литературы

1. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Десятый пересмотр. - Том 1 (часть 1). - Всемирная организация здравоохранения, Женева, 1995: 216-222.
2. Красильникова М.В. Железодефицитные состояния у подростков: частотные характеристики, структура и вторичная профилактика. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М.; 2006. - 24 с.
3. Тарасова И.С. Разработка и научное обоснование скрининга железодефицитных состояний у подростков. Автореф. дисс. д-ра мед. наук. - М.; 2013. - 67 с.
4. Мачнева Е.Б. Оптимизация диагностики и контроля эффективности терапии железодефицитных состояний у детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. - М.; 2016. - 25 с.
5. Тарасова И.С., Чернов В.М., Лаврухин Д.Б., Румянцев А.Г. Оценка чувствительности и специфичности симптомов анемии и сидеропении. Гематология и трансфузиология. 2011; 56(5): 6-13.

6. Ожегов Е.А., Тарасова И.С., Ожегов А.М., Чернов В.М. Сравнительная эффективность двух терапевтических планов лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2005; 4(1): 14-19.
7. Ожегов Е.А. Оптимизация лечения железодефицитной анемии у детей и подростков. Автореф. дис. канд. мед. наук. М.; 2005. - 23 с.
8. Детская гематология. Клинические рекомендации. Под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. - 656с.
9. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей: Пособие для врачей. Под ред. акад. РАН, проф. А.Г. Румянцева и проф. И.Н. Захаровой. - М.: ООО «КОНТИ ПРИНТ»; 2015. - 76 с.
10. Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. MMWR Recomm Rep. 1998; 47 (RR-3): 1-29.
11. Протокол ведения больных. Железодефицитная анемия. - М.: Ньюдиамед; 2005. - 76 с.
12. Чернов В.М., Тарасова И.С. Какой препарат следует выбрать при лечении железодефицитной анемии у детей – солевой или на основе гидроксид полимальтозного комплекса железа. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2012; 91(5): 90-96.

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К БИОБАНКИРОВАНИЮ В ГЕМАТОЛОГИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НОВЫХ КРИОГЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

А.А. Сазанов[1], Х.Х. Ерганоков[2], E. Pfeifer[3]

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

[2] ООО Криотек, Москва

[3] ASKION GmbH, Gera Германия

Биобанки представляют собой систематизированные и аннотированные коллекции биологических образцов, имеющие систему СОП – стандартных операционных процедур – и соответствующие рекомендациям ISBER - International Society for Biological and Environmental Repositories (Международного общества биологических и экологических репозиториев). Определяющее значение в деятельности биобанка имеет стандартизация условий получения, обработки, хранения и предоставления образцов конечному пользователю. Атрибутами биобанка являются общие принципы маркирования и аннотирования биологических образцов с использованием специализированного ПО, например, SYNTESY.eagle.cryo (Syntesy) или ASKION C-line® control (Askion), автоматизированные системы контроля условий их хранения и учета, например, SYNTESY.eagle.trace® (Syntesy) или ASKION C-line® control (Askion). Принципиальное значение имеет возможность аудита биобанка с целью контроля всех событий поступления, процессирования, хранения и отправки биологических образцов. Медицинские биобанки являются частью инфраструктуры персонализованной и популяционной медицины, фармацевтики и биофармакологии, медицинских биотехнологий в целом [1].

Медицинские биобанки можно подразделить на следующие категории:

1. Медицинские архивы
2. Биобанки клинического назначения:
   - банки крови
   - костного мозга
   - пуповинной крови
   - стволовых клеток
   - органов
3. Генеративных клеток
4. Судебно-медицинского назначения
5. Исследовательские (биомедицинские)

Развитие исследовательских биобанков в мире позволило провести идентификацию функции ассоциированных с фенотипами (например, с заболеваниями) генов, установление связей патогенных аллелей с заболеваниями, идентификация терапевтических мишеней, идентификация и валидация биомаркеров различных заболеваний.

Примерами успешной реализации комплексного подхода к биобанкированию в гематологии могут служить следующие биобанки:

- Финский гематологический реестр и биобанк клинического и исследовательского назначения - Finnish Hematology Registry and Biobank, Хельсинки, Финляндия);

- Биобанк NIH (National Institutes of Health – Национальные Институты Здоровья, Мэриланд, США), предназначенный для поддержки исследований in vitro этиологии и патогенеза гематологических заболеваний;

- Специализированный биобанк генотипированных образцов крови и ДНК пациентов с бета-талассемией (биобанк нового поколения) – Феррара, Италия.

Биобанкирование нового поколения (Next Generation Biobanking) предполагает аннотирование биологических образцов по большому числу биомаркеров, что возможно при использовании методов секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing).

Типовыми группами СОП исследовательского медицинского биобанка являются следующие [1]:

- Запуск проекта;
- Забор и маркировка биообразцов;
- Транспортировка биообразцов;
- Получение и регистрация биообразцов;
- Обработка и хранение биообразцов;
- Подготовка к отправке и отправка биообразцов;
- Утилизация отходов;
- Оценка квалификации и надежности поставщиков;
- Контроль эксплуатации оборудования и регламентные работы;
- Контроль реагентов и расходных материалов;
- Техника безопасности;
- Нештатные ситуации;
- Защита данных;
- Обучение персонала;
- Взаимодействие с поставщиками биообразцов;
- Отклонения от СОП и несоответствия протоколам.

Типовые протоколы обработки образцов в исследовательском биобанке гематологического назначения:

- Аликвотирование биологических жидкостей;
- Выделение сыворотки и плазмы крови;
- Приготовление мазков аспирата костного мозга и периферической крови;
- Выделение мононуклеарных клеток костного мозга, периферической и пуповинной крови;
- Сохранение жизнеспособных клеток;
- Мгновенная заморозка жизнеспособных клеток;
- Сохранение жизнеспособных фрагментов ткани;
- Сохранение жизнеспособных клеток диссоциированной ткани.

С учетом изложенного выше, компания Криотек предлагает следующие комплексные решения со всесторонним биологическим и техническим консультированием для создания криобанков в гематологии de novo:

- проектное решение Криобанк «под ключ» от Криотек и Cryo Diffusion на базе классических негерметичных криохранилищ Cryo Diffusion, программных криозамораживателей Consarctic; систем контроля и управления Syntesy.
- проектное решение Криобанк «под ключ» от Криотек и Askion на базе нового класса роботизированных герметичных криохранилищ ASKION HS200S, герметичного криогенного модуля WorkBench для подготовки образцов и их программной заморозки с последующей отправкой контейнера в замороженными образцами на хранение с помощью модуля TransferStation и внешней автоматизации KryoCell, которая может связать в единую систему требуемое число криохранилищ, а также системы контроля и управления ASKION C-line control и Syntesy.

Криогенный рабочий модуль WorkBench WB220 позволяет проводить обработку, сортировку и подготовку образцов в контролируемой среде при температуре ≤-110°C, последующую заморозку образцов с помощью нового типа программного криозамораживателя с лифтовым механизмом поддержания температурной кривой заморозки в герметичных условиях. Гибкие индивидуальные программы замораживания образцов с учетом их объема и физико-химических свойств позволяют обеспечить лучшую жизнеспособность клеток и наибольшую сохранность биологических молекул.

Проведены исследования влияния условий долговременного хранения образцов на жизнеспособность микроваскулярных эндотелиальных клеток человека [2]. Убедительно доказана целесообразность применения технологии обработки и замораживания образцов в контролируемой влажностной и температурной среде с использованием рабочего модуля Askion WorkBench WB220.

Список литературы

1. Анисимов С.В., Гранстрем О.К., Сазанов А.А., Пруцкий В.Ю. Биобанкинг как отрасль биотехнологий. Материалы международной научно-практической конференции «Репродуктивные технологии в онкологии». 22-23 мая 2015. Обнинск, Калужская область, Россия. 43 с.
2. Pfeifer E., Werner A. Freezing and long-term storage of biological samples quality requirements and technical solutions. IIR Cryo-Bio-Workshop. 8-9 September. 2016. Dresden. Germany.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ АНЕМИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Н.И. Стуклов[1], И.Г. Басиладзе[1], А.В. Пивник[2], А.А. Лищинская[2], Н.А. Фадеева[2], О.В. Князев[2], К.К. Носкова[2], А.И. Парфенов[2]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва

[2] Московский клинический научно-практический центр, Москва

Анемия – хорошо известная проблема среди пациентов, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК). ВЗК – общий термин, которым обозначают группу хронических болезней, характеризующихся деструктивным неспецифическим иммунным воспалением стенки кишки. Распространенность анемии у больных с воспалительными заболеваниями кишечника, варьирует от 9% до 74% [1], причем у амбулаторных больных – около 16%, а у госпитализированных – до 68%. Таким образом, можно сделать вывод о том, что анемия может быть наиболее распространенным системным осложнением ВЗК [2] и зависит от тяжести основного заболевания. Дефицит железа (ДЖ) является основной причиной анемии у пациентов с ВЗК, как следствие мальабсорбции, желудочно-кишечных кровотечений. В недавнем систематическом обзоре [3], распространенность дефицита железа и его крайней степени – железодефицитной анемии (ЖДА) составила от 36% до 90% (в зависимости от когорты пациентов) [4]. ЖДА характеризуется гипохромией, микроцитозом, низкими показателями ферритина сыворотки (ФС), сывороточного железа (СЖ), насыщения трансферрина железом (НТЖ), высокими цифрами транферрина (ТрФ) и общей железосвязывающей способности сыворотки (ОЖСС) [5]. ЖДА является моделью адекватности продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО), концентрация которого растет в геометрической прогрессии обратно пропорционально снижению HGB [5].

Развитие ДЖ при ВЗК вызвано рядом причин, среди которых фигурируют недостаточное всасывание железа и хроническая кровопотеря, которые ведут к дисбалансу поступления и потребления железа на нужды организма. При этом нельзя не отметить роль хронического воспаления и повышение концентрации провоспалительных цитокинов, особенно гепцидина (ГП), в развитии анемии при ВЗК. Роль высоких показателей ГП связана с нарушением выхода железа из клеток, в связи с чем, резко снижается всасывание железа в кишечнике, происходит его депонирование в макрофагах, в результате чего развивается гипохромная мик-

роцитарная анемия с низкими СЖ, ТрФ, НТЖ и высокими значениями ФС [5]. Другой важнейший механизм развития анемии воспаления – неадекватная продукция ЭПО, связанная с нарушением реакции организма в ответ на гипоксию и снижением продукции важнейшего элемента, отвечающего за нее – фактора, индуцированного гипоксией (HIF), что в конечном итоге приводит к снижению активности эритропоэза [5]. Такие состояния часто в литературе описываются как анемии хронической болезни (АХБ). Таим образом, анемии при ВЗК часто является результатом сочетания абсолютного дефицита железа или ЖДА (первая причина) и АХБ (вторая основная причина) [6]. Согласно литературным данным, соотношение ЖДА/ЖДА+АХБ/АХБ у пациентов с ВЗК составляет 2/4/1, то есть клинически значимый ДЖ определяется в 6 раз чаще, чем его отсутствие [7]. Морфологически анемии связанные с дефицитом железа в независимости от уровня ФС являются, как правило, гипохромными и микроцитарными, поэтому для их дифференциальной диагностики исследование обмена железа является обязательным перед планированием любого антианемического лечения.

Цель – определить патогенетические варианты анемий при ВЗК с использованием эритроцитарных показателей, обмена железа, маркеров воспаления и регуляторов эритропоэза.

Материал и методы

Для получения современных характеристик анемии при ВЗК исследовано 13 женщин и 9 мужчин (22 пациента) при госпитализации пациентов в отделение воспалительных заболеваний кишечника.

Результаты

Для определения характеристики анемий проанализировали данные двух групп пациентов. Принципиально разделение групп было обусловлено важнейшим дифференциальным признаком ЖДА и АХБ – концентрацией ФС больше и меньше 100 мкг/л. В группу ЖДА вошло 18 больных, в группу АХБ – 4 пациента, то есть, вероятность обнаружения АХБ по нашим данным составила 18% всех анемий при ВЗК. Основные эритроцитарные показатели указаны в табл. 1.

Обращает на себя внимание отсутствие достоверных отличий между эритроцитарными параметрами ЖДА и АХБ у больных ВЗК. Средние значения указанных показателей соответствуют гипохромной анемии легкой степени с высокими значениями СОЭ, причем, именно у больных с АХБ анемия носит выраженный микроцитарный характер. По полученным данным можно сделать заключение, что дифференцировать анемии с абсолютным ДЖ и с его избытком, используя морфологические характеристики, не представляется возможным,

Таблица 1. Эритроцитарные показатели в группах ЖДА и АХБ с ВЗК

Варианты дефицита железа	Пол	Возраст	RBC	HGB	MCH	MCV	СОЭ
Референ. значения	муж/жен	лет	(3,7-5,5) x10^{12}/л	120-160 г/л	28-32 пг	80-100 фл	2-15 мм/час
ЖДА	8/10	42±14	4,2±0,4	110,5±13,2	26,5±2,8	79,1±7,8	26,7±17,5
АХБ	1/3	49±11	4,5±0,6	113,0±24,1	25,2±3,7	76,7±13,7	25,7±25,1

и необходимо в каждом случае проводить исследование обмена железа для принятия решения о тактике лечения анемии у каждого отдельно взятого пациента.

При изучении данных обмена железа и витаминов группы В (табл. 2) выявлено наличие достоверной разницы по показателю ФС в двух группах, то есть, среди пациентов встречается или выраженный ДЖ, соответствующий ЖДА (среднее значение ФС 15,3 мкг/л), или крайне высокое его содержание, соответствующее АХБ (среднее значение ФС 648,8 мкг/л). Анемии у больных ВЗК (как ЖДА, так и АХБ) характеризуются низким НТЖ, нормальным содержанием витамина В12. Из основных отличий можно выделить низкие значения сывороточного железа, высокие показатели ОЖСС при анемии, протекающей по типу ЖДА, и высокие показатели фолатов – при АХБ.

Таблица 2. Показатели обмена железа и витаминов группы В в группах ЖДА и АХБ с ВЗК (*p<0,05)

Варианты дефицита железа	ФС	СЖ	ОЖСС	НТЖ	В12	Фолаты
Референ. значения	25-120 мкг/л	10-25 мкмоль/л	40-70 мкмоль/л	20-35%	300-800 пг/л	4-14 нг/л
ЖДА	15,3±15,9*	6,6±4,3	75,4±13,5	10,5±5,4	384,1±289,9	8,6±6,1
АХБ	648,8±384,6*	17,7±16,9	38,6±43,1	12,0±3,0	407,5±347,1	17,5±19,9

Представленные показатели обмена железа свидетельствуют о нескольких важных фактах. Во-первых, ни в коем случае нельзя в качестве рутинного метода лечения использовать внутривенные препараты железа, так как с вероятностью 18% они будут противопоказаны больным с анемией, связанной с ВЗК. Во-вторых, учитывая выраженную гипохромию, микроцитоз (при АХБ), низкие показатели НТЖ, СЖ (при ЖДА), что доказывает наличие железодефицитного эритропоэза, в

обязательном порядке все больным без критериев исключения (см. Материал и методы) надо назначать пероральные препараты железа.

Для изучения патогенеза развития анемий, выявления основных маркеров воспаления, обеспечивающих выраженное нарушение обмена железа в обеих исследованных группах, пронализировали показатели циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), отвечающих за аутоиммунный механизм воспаления стенки кишечника, ГП, контролирующего выход железа из клеток, концентрации HIF и ЭПО, характеризующие адекватность адаптации к гипоксии. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3. Показатели маркеров воспаления и стимуляторов эритропоэза в группах ЖДА и АХБ с ВЗК (*p<0,05)

Варианты дефицита железа	ЦИК	ГП	HIF	ЭПО	Антиглиадиновые АТ	
					G	A
Референ. значения	До 140 Ед.	40-60 пг/мл	До 5 пг/мл	8-30 Ме/л	До 25 мг/мл	До 25 мг/мл
ЖДА	184,3±75,0	117,4±182,4	7,5±5,9	38,9±86,8	9,0±11,3*	2,5±1,8
АХБ	187,5±62,4	159,3±170,7	8,0±6,7	5,8±3,2	2,2±0,7*	1,7±1,1

Из приведенных данных видно наличие в обеих группах больных высокого содержания ЦИК и ГП, что доказывает выраженное влияние воспаления как у больных с ЖДА, так и АХБ. Неадекватная продукция ЭПО на фоне невысоких показателей HIF также характеризует анемии как АХБ. Таким образом, средние значения маркеров воспаления и стимуляторов эритропоэза свидетельствуют о выраженном влиянии воспаления на развитие анемии при ВЗК. Следовательно, у большинства больных выявлены признаки абсолютного ДЖ и анемии воспаления, то есть, такие анемии характеризуются как ЖДА+АХБ, у меньшего количества – изолированная АХБ. Вероятнее всего, абсолютный ДЖ связан с более интенсивным поражением слизистой, которое доказывается достоверно более высоким содержанием антиглиадиновых антител (p<0,05), что приводит к нарушению всасывания железа и повышенной кровопотере.

Дифференциальная диагностика анемии при БК и ЯК по всем описанным выше параметрам не позволила выделить достоверные отличительные признаки анемии конкретного заболевания, поэтому пока мы рекомендуем объединить данные анемии в единый «гематологический синдром» как наиболее частое проявление ВЗК.

Заключение

Проведенные исследования эритроцитарных показателей, параметров обмена железа и маркеров воспаления позволили разделить анемии при ВЗК на более частые ЖДА+АХБ и АХБ, которые встречаются реже. Учитывая имеющиеся литературные данные, в таком случае можно рекомендовать лечение препаратами железа перорально или в сочетании с рч-ЭПО. Внутривенные препараты железа неприменимы в этой категории больных без исследования ФС. Добавление рч-ЭПО является второй линией терапии при непереносимости или неэффективности препаратов железа. Использование стандартных пероральных солевых препаратов железа в случае сочетания ЖДА и АХБ более предпочтительно, чем трехвалетных, однако, по данным литературы сопряжено с большим количеством побочных эффектов, связанных с проявлениями ВЗК. Тем более что в нашем исследовании выявлено высокое содержание ГП сыворотки, что однозначно позволяет предполагать отсутствие результатов лечения стандартными препаратами железа.

Список литературы

1. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116 Suppl 7A:44S-49S.
2. Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig. 2008; 100: 285-293.
3. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 1507-1523.
4. Gasché C, Reinisch W, Lochs H, Parsaei B, Bakos S, Wyatt J, Fueger GF, Gangl A. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. Dig Dis Sci. 1994; 39: 1930-1934.
5. Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. Клиническая медицина, 94 (6): 410-418.
6. Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. Inflamm Bowel Dis. 2003; 9: 316-320.
7. Лищинская А.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И., Князев О.В., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В кн.: Тезисы 42-й научной сессии ЦНИИГ; 2016: 46-7.

СИДЕРАЛ ФОРТЕ В ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЙ ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ КИШЕЧНИКА

Н.И. Стуклов[1], И.Г. Басиладзе[1], А.В. Пивник[2], А.А. Лищинская[2], Н.А. Фадеева[2], О.В. Князев[2], К.К. Носкова[2], А.И. Парфенов[2]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва

[2] Московский клинический научно-практический центр, Москва

Дефицит железа (ДЖ) является основной причиной анемии у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) как следствие мальабсорбции, желудочно-кишечных кровотечений и недостаточного лечения анемии (достижения нормальных значений гемоглобина (HGB) не означает нормальных запасов железа). Известно, что анемии при ВЗК часто является результатом сочетания абсолютного дефицита железа или ЖДА (первая причина) и АХБ (вторая основная причина) [1]. Согласно литературным данным соотношение ЖДА/ЖДА+АХБ/АХБ у пациентов с ВЗК составляет 2/4/1, то есть клинически значимый ДЖ определяется в 6 раз чаще, чем его отсутствие [2]. Влияние анемии на качество жизни пациентов с ВЗК [3] является существенным. Поэтому положительное влияние мероприятий по коррекции анемии на качество жизни у пациентов с ВЗК может быть аналогично контролю за диареей [4].

Только в последние годы коррекция анемии определена в качестве конкретной терапевтической цели [5]. Доказано, что высокие дозы перорального железа могут вызвать диарею, которая, в свою очередь, приводит не только к ухудшению качества жизни больных ВЗК, но копирует клиническую картину рецидива ВЗК [6], что может повлиять на проводимую терапию основного заболевания. Помимо диареи отмечено частое развитие таких побочных эффектов, как тошнота, рвота и боли в животе, что приводит к отказу от лечения пероральными препаратами железа в 21% случаев ВЗК [7]. Эффективность внутривенного железа у пациентов с ВЗК составляет 50-91% случаев (в зависимости от критериев, используемых для определения эффективности) [7]. Общепринято, что внутривенные препараты железа следует назначать пациентам с гемоглобином менее 100-105 г/л [3, 7], при отсутствии эффекта от пероральных препаратов или их непереносимости. Существуют обязательные условия для правильного использования парэнтеральной терапии ЖДА, которые и являются основными ограничительными механизмами, не позволяющими применять внутривенные препараты железа повсеместно: это

необходимость введения препаратов только в условиях стационара, использования только при доказанном абсолютном ДЖ (в обязательном порядке исследуется обмен железа), назначения только расчетной дозы (по формуле Ганзони) [8, 9].

Напоминая о критериях эффективности лечения ЖДА, надо напомнить и то, что она определяется приростом гемоглобина более 10 г/л или 20 г/л через мес после начала терапии, нормализацией гемоглобина и ФС [8, 10].

Резюмируя, можно утверждать, что препараты железа являются обязательной составляющей при лечении анемии, связанной с ВЗК, но имеют большое количество побочных эффектов, ограничений, невысокий процент положительных ответов, а значит, требуют строгого подхода к выбору наиболее безопасного метода их введения и контроля за эффективностью терапии.

В последние годы появляются публикации о новом пероральном липосомальном препарате железа – Сидерале [10, 11]. Лекарственная форма Сидерал Форте, содержащая 30 мг элементарного железа в одной капсуле, позволяет снизить разовую дозу, что уменьшает концентрацию железа в просвете кишечника по сравнению с классическими пероральными препаратами. Механизм всасывания Сидерала Форте связан с проникновением в лимфатические протоки на всем протяжении тонкого кишечника, что позволяет значимо повышать СЖ даже в случаях поражения двенадцатиперстной кишки и преодолевать гепцидиновый барьер, то есть, увеличивать показатели HGB даже при выраженном влиянии АХБ [10, 11-13]. Помимо высокой эффективности, эта форма является более безопасной, так как не проникает и не накапливается в энтероцитах и не вызывает побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [10, 14, 15].

Цель – определить эффективность и переносимость новой пероральной липосомальной формы железа Сидерал Форте у больных с анемией при ВЗК.

Материал и методы

В анализ результатов лечения с помощью перорального липосомального препарата Сидерал Форте в настоящее время включили 5 пациентов. Терапию назначали после выписки из стационара под наблюдением гематолога. Препарат давали по одной капсуле (30 мг элементарного железа) 2 р/сут при содержании ферритина в крови менее 100 мкг/л. Результат оценивали через один мес лечения.

В качестве показателей лабораторной эффективности лечения использовали эритроцитарные показатели клинического анализа крови и рутинные параметры обмена железа. Клиническую эффективность и переносимость Сидерала Форте определяли по выраженности анемических, сидеропенических жалоб, жалоб, связанных с проявлением ВЗК до начала и через мес приема препарата железа. С этой целью разработали специальную анкету для пациентов, где подробно описаны

АНКЕТА

(заполняется до лечения, через месяц и через 3 месяца от его начала)

ФИО пациента_____

Показатели		Баллы (1- практически не беспокоит, 5 – очень сильно беспокоит)				
		1	2	3	4	5
Анемические жалобы						
1	Слабость					
2	Утомляемость					
3	Шум в ушах					
4	Головокружение					
5	Одышка					
Сидеропенические жалобы						
1	Сухость кожи					
2	Ломкость ногтей					
3	Выпадение волос					
4	Нарушение вкуса					
5	Нарушение обоняния					
Нарушение функции желудочно-кишечного тракта						
1	Тошнота, рвота					
2	Боли в животе					
3	Запоры					
4	Поносы					
5	Кровь в стуле, черный стул					

Дата_____**Подпись**_____

Рисунок 1. Анкета, заполняемая пациентами на фоне лечения Сидералом Форте

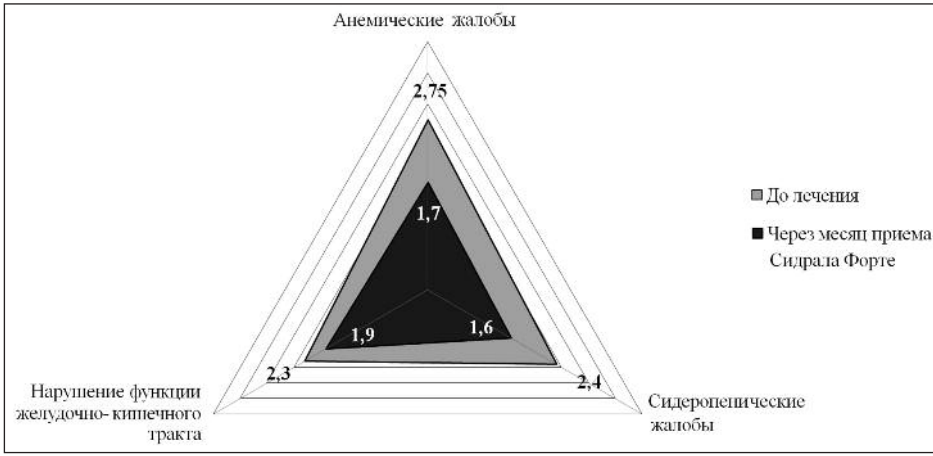

Рисунок 2. Клиническая эффективность и переносимость Сидерала Форте

основные три группы симптомов анемии и ВЗК, которые выражены в баллах от 1 до 5 в зависимости от тяжести проявления. Анкета представлена на рис. 1. Для оценки показателей анкеты вычисляли среднее значение по каждому пункту, затем – среднее значение каждых пяти пунктов по трем группам жалоб и отображали их графически (рис. 2) до и через мес после начала лечения. Таким образом, получили, что меньшее среднее значение групп жалоб соответствует меньшему количеству активности проявления каждого симптома.

Результаты

Ниже приводим данные первых результатов исследования Сидерала Форте у больных анемией при ВЗК в течение мес лечения (табл. 1). Лабораторную эффективность Сидерала Форте, который назначался по одной капсуле (30 мг элементарного железа) 2 р/д в течение мес, доказали приростом показателей Hb, MCH, MCV, СЖ, ФС и снижением СОЭ, ОЖСС, ТрФ. Прирост HGB составил в среднем более 10 г/л/мес, что позволяет утверждать, что липосомальное железо является эффективным препаратом для лечения анемии при ВЗК. Отмечен достоверный рост показателя MCH, что объясняется резким увеличением доступности железа для эритропоэза и доказывает нормализацию гемоглобинообразования уже через мес поле начала приема Сидерала Форте. Несмотря на резкое увеличение утилизации экзогенного железа, на фоне терапии отмечен достоверный прирост и нормализация содержания ФС у данной категории пациентов, что также является критерием эффективности терапии ЖДА.

Таблица 1. Показатели красной крови и обмена железа у больных на фоне лечения Сидералом Форте

Параметры	До лечения	Через 1 мес	p
HGB, г/л	109,8±6,3	120,3±9.7	>0,05
MCH, пг	26,2±1,1	29,0±1,6	≈0,05
MCV, фл	81,5±4,5	86,7±4,5	>0,05
СОЭ, мм/час	33,8±17,9	18,8±8,6	>0,05
Эритроциты, $x10^{12}$/л	4,3±0,4	4,3±0,2	>0,05
СЖ, мкмоль/л	4,6±0,5	5,6±2,1	>0,05
ОЖСС, мкмоль/л	70,4±5,3	61,2±5,7	<0,05
ТрФ, г/л	283,3±21,2	256,6±36,1	>0,05
ФС, мкг/л	10,0±3,7	15,9±2,2	≈0,05

Учитывая доказанную в литературе связь концентрации HGB с симптомами анемии, степени дефицита железа с сидеропеническими жалобами, мы провели оценку данных проявлений на фоне лечения Сидералом Форте. Симптомы анемии и сидеропении являются основными жалобами у больных ЖДА и определяют качество жизни при ВЗК, а динамическое изменение этих показателей позволяет оценить клиническую эффективность лечения.

Важнейшей характеристикой использования пероральных препаратов железа является переносимость лечения, которая у больных ВЗК – основной лимитирующий фактор адекватного лечения анемии. Для исследования кишечной токсичности и проявлений ВЗК, которая обычно обостряется при использовании данного метода, использовали специально разработанную нами анкету, описывающую анемические, сидеропенические жалобы и клинические проявления ВЗК (рис. 1), характерные именно для этой категории больных.

Данные пяти пациентов, получивших Сидерал Форте, изображены на рис. 2, где видно уменьшение средних баллов (средних проявлений) в группах больных по анемическим, сидеропеническим симптомам и желудочно-кишечным проявлениям ВЗК через мес после начала лечения. Наиболее выраженными изменениями (средний балл значительно менее 2) были уменьшение проявлений анемии и сидеропении. По клиническим симптомам ВЗК также отмечена положительная динамика, причем, ни один больной не отказался от лечения. Полученные данные позволяют утверждать, что Сидерал Форте является эффективным (по лабораторным и клиническим данным) и безопасным патогенетически обоснованным методом лечения анемии у больных ВЗК. Данный препарат позволяет проводить адекватное лечение анемии и изменить парадигму относительно плохой переносимости препаратов железа, а дальнейшее продолжение нашего исследования позволит рекомендовать Сидерал Форте в качестве основного препарата для лечения анемии, связанной с ВЗК.

Список литературы

1. Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. Inflamm Bowel Dis. 2003; 9: 316-320.
2. Лищинская А.А., Дроздов В.Н., Парфенов А.И., Князев О.В., Носкова К.К., Варванина Г.Г., Ткаченко Е.В. Клинико-патогенетические варианты анемии у больных воспалительными заболеваниями кишечника. В кн.: Тезисы 42-й научной сессии ЦНИИГ; 2016: 46-7.
3. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. Am J Med. 2004;116 Suppl 7A:44S-49S.
4. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. Gut. 2004; 53: 1190-1197.
5. Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2001; 96: 2296-2298.
6. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2005;40:1058-1065.
7. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 24: 1507-1523.
8. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения. Современные критерии эффективности терапии // Клиническая медицина. 2013. № 12. - 61-68 с.
9. Стуклов Н.И. Современная Профилактика и лечение железодефицитной анемии в различных клинических группах в зависимости от тяжести анемии, возраста и пола // Поликлиника. 2014. № 5 (1). - 49-56 с.
10. Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. Клиническая медицина, 94 (6): 410-418.
11. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y., Giordano G., Equitani F. Sucrosomial iron: A new highly bioavaible oral iron supplement. Blood. 2015; 126 (23): 4561.
12. Indriolo, S. Signorelli, S. Greco, P. Ravelli. Comparison between liposomial iron and ferrous sulfate in patients with iron defi ciency anemia and infl ammatory bowel disease. A pilot controlled study. Abstracts of the 20th National Congress of Digestive Diseases. Dig. Liv. Dis. 2014: 46.
13. Carrier J., Aghdassi E., Platt I, Cullen J., Allard J.P. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic infl ammation in rats with induced colitis. Alimentary Pharmacol. Ther. 2001; 15 (12): 1989-99.
14. Tarantino G. New delivery system for high bioavailable iron supplements. Nutrafoods. 2013; 12: 71-8.

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Т.В. Сушинская[2,3], Н.И. Стуклов[1,2], Ю.Э. Доброхотова[3], А.Н. Петров[2]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва

[2] Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал НМИРЦ, Москва

[3] Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Злокачественные опухоли любой локализации непосредственно связаны с гиперкоагуляцией, проявляющейся либо клиническим тромбозом, либо биохимическими аномалиями в коагуляционных параметрах [1]. Клинически значимые тромбозы диагностируются (проявляются) у 5-60% онкологических больных, что, однако, не отражает истинный уровень венозных тромбоэмболий (ВТЭ), связанных непосредственно с опухолью, поскольку эти пациенты, помимо хирургического, получают лучевое, лекарственное или гормональное лечение, которые сами по себе также предрасполагают к развитию ВТЭ [2].

Рак шейки матки (РШМ) до настоящего времени не сдает лидирующих позиций как одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин всех возрастных групп во всем мире. Высокая распространенность тромботических осложнений при опухоли этой локализации определяет не только качество жизни больных, но и исход основного заболевания

Цель – определение закономерностей изменения состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза у больных РШМ в зависимости от стадии заболевания и гистологического варианта опухоли на этапе первичного обследования и после окончания специального лечения.

Материал и методы

В работе проведено сравнение показателей тромбоцитарного и коагуляционого гемостаза у 130 больных с установленным диагнозом РШМ (средний возраст 45,72±11,13 лет), проходивших обследование в отделении диагностики и лечения МНИОИ им П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Министерства здравоохранения Российской Федерации при первичном обследовании и через 1-3 мес после окончания специального лечения.

Специальное лечение в объеме только оперативного лечения проведено 3 пациенткам, комбинированное – 89 пациенткам, комплексное – 33 пациенткам, только лучевое – 5 пациенткам из 130, включенных в данное исследование.

Оценивались следующие показатели гемостаза: количество тромбоцитов, АЧТВ (норма 26,0-37,0 сек), протромбиновое время (ПВ) (норма 10,1-13,7 сек), тромбиновое время (ТВ) (норма 14,6-22,0 сек) фибриноген (норма 2,00-4,00 г/л), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) (норма менее 4 мг/мкл).

Данные сравнения средних значений количества тромбоцитов и показателей плазменно-коагуляционного гемостаза у больных РШМ до начала и после окончания лечения представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сравнение показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза в общей группе больных при первичном обращении и через 1-3 мес после окончания лечения

Показатель	Тромбоциты, х 10^9/л	АЧТВ, сек	ПТВ, Сек	ТВ, сек	Фибриноген, г/л	РФМК, мг/мкл
При первичном обращении	247,7±78,9	32,0±6,0	12,2±1,5	17,3±2,9	3,2±1,2	10,6±6,7
После окончания лечения / этапа лечения	251,5±96,8	31,6±5,0	11,9±1,2	17,0±2,9	3,8±1,5	11,8±7,0
p	>0,05	>0,1	>0,1	>0,1	≤0,05	>0,1

Статистически достоверным оказался только рост уровня фибриногена после окончания лечения.

Изменение количества тромбоцитов отмечено в 16,1 % случаев до начала лечения и в 36,6% после окончания лечения. Тромбоцитоз отмечался у 11,4% больных, тромбоцитопения у 3,6% до начала лечения и, соответственно, у 23% и 13,4% больных после окончания лечения. Изменение АЧТВ отмечено в 22,4 % случаев до начала лечения и 26,5% – после окончания лечения. Удлинение времени АЧТВ отмечено у 12,1%, укорочение – у 10,2% до начала лечения, у 12,2% и 14,2%, соответственно, после его окончания. Удлинение ПТВ отмечено у 8,2% пациенток до начала лечения и у 6,2% – после его окончания, укорочение не отмечено ни у одной пациентки ни до начала лечения, ни после его окончания. Изменение ТВ отмечено в 17,8,% случаев до начала лечения и в 11,1% – после окончания лечения. Удлинение ТВ отмечено у 4,9% пациенток, укорочение – у 12,8% до начала лечения, у 2,2% и 8,8% пациенток – после окончания лечения.

Изменение количества фибриногена отмечено в 22,3 % случаев до начала лечения и у 46% – после окончания лечения. Гиперфибриногенемия отмечена у

19,4% пациенток до начала лечения и у 41,9% – после окончания лечения, гипофибриногенемия – у 2,9% пациенток до начала лечения и у 4,6% – после окончания лечения. Гиперфибриногенемия, имевшая место у 19,4% больных на этапе обследования, сохранялась у 14% и после окончания лечения. Таким образом, риск тромбообразования повышен у каждой пятой больной уже на этапе выявления опухоли и сохраняется в течение длительного времени. На фоне лечения такой риск повышается, и опасность развития ВТЭ появляется уже у каждой второй больной РШМ.

РФМК выше референсного уровня определялись у 56,2% в общей группе больных РШМ до начала лечения и у 55,2% – после окончания лечения вне зависимости от его методов и продолжительности. Следовательно, активность процесса свертывания крови повышается у каждой второй пациентки с первично выявленным опухолевым процессом. Эти изменения сохраняются на том же уровне продолжительное время, определяя повышенный риск ВТЭ у больных, получивших специальное лечение и находящихся под амбулаторным наблюдением.

Заключение

1. Гиперкоагуляция, проявляющаяся биохимическими аномалиями в параметрах гемостаза, характерна для больных РШМ.

2. У каждой второй больной повышены маркеры тромбообразования (внутрисосудистого свертывания) – РФМК и уровень фибриногена уже на этапе догоспитального обследования.

3. Гиперкоагуляция и риск тромбообразования сохраняется продолжительное время, определяя повышенный риск ВТЭ у больных РШМ, получивших специальное лечение.

4. Гиперфибриногенемия, определяемая на этапе обследования, достоверно возрастает после окончания лечения, что говорит о росте вероятности ВТЭ у онкологических больных и требует профилактики тромбообразования более длительное время, чем это принято в стандартных рекомендациях.

Таким образом, приведенные данные позволяют утверждать, что на всех этапах ведения пациенток с РШМ необходимо проводить контроль показателей гемостаза и специфическую профилактику тромботических осложнений.

Список литературы

1. Prandoni P., Falanga A., Piccioli A. Cancer and venous thromboembolism // Lancet. Oncol. - 2005. - 6(6). - P. 401-410.
2. Lee AYY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient // Semin. Thromb. Hemost. - 1999. - 25. - P. 137-145.
3. Karimi M., Cohan N. Cancer-Associated Thrombosis // The Open Cardiovascular Medicine Journal. - 2010. - 4. - P. 78-82.
4. Khorana A.A., Francis C.W., Kulakova E. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // J. Thromb. Haemost. - 2007. - 5. - P. 632-634.
5. Geddings J.E., Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients // Blood. 2013.- 122. - P. 1873-1880.
6. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer // J. Clin. Oncol. - 2009. - 27(29). - P. 4839-4847.
7. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management // Thrombosis Research. -2010. - V. 125 (Suppl 2). - P. 117-119.
8. Стуклов Н.И. Физиология и патология гемостаза: учебное пособие. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). - М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016. - 112 с.
9. Сомонова О.В., Мажуга А.В., Елизарова А.Л. Тромбозы и тромбоэмболии в онкологии // Газета Российского общества клинической онкологии. – 2015. - 4. - 13-15 с.
10. ASCO Guidelines // J. Clin. Oncol. - 2013. - Current Issue. August 1. -2016. - 34 (22).
11. Bouchard-Fortier G., Geerts W.H., Covens A. et al. Is venous thromboprophylaxis necessary in patients undergoing minimally invasive surgery for a gynecologic malignancy? // Gynecol. Oncol. - 2014. - 134(2). - P. 228-232.
12. Сушинская Т.В., Блинникова Л.А., Стуклов Н.И. Оценка активности системы гемостаза у больных раком шейки матки // Вестник последипломного медицинского образования. - 2016. - №1. - 40-46 с.
13. Стуклов Н.И., Сушинская Т.В., Оценка эритроцитарных показателей периферической крови и активности гемостаза у больных раком шейки матки // Исследования и практика в медицине. - 2016. - 3. - №1. - 17-23 с.
14. Макацария А.Д., Воробьев А.В. Проблемы тромбофилии и тромбозов у онкологических больных // Эффективная фармакотерапия в онкологии, гематологии и радиологии. – 2010. – 1. - 10-21 с.

ВОПРОСЫ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВИЧ ПРИ КОНИФЕКЦИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

А.В. Чистякова[1], Н.И. Стуклов[1], М.В. Туманова[2], М.Г. Дубницкая[2], О.В. Мухин[2], Е.П. Штырлина[2], А.В. Пивник[2]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва

[2] Московский клинический научно-практический центр, Москва

Определенные варианты лимфом относятся к СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), определяющим заболеваниям при ВИЧ-инфекции (вирус иммунодефицита человека). До внедрения ВААРТ (высокоактивной антиретровирусной терапии) (1989-1996 г.) прогноз СПИД-ассоциированной лимфомы был плохим вне зависимости от ее гистологического варианта. Благодаря использованию ВААРТ эффективность лечения СПИД-лимфом и показатели выживаемости больных приближаются к таковым в общей популяции больных лимфомами без ВИЧ [1, 2], что подтверждает необходимость продолжения приема ВААРТ во время проведения полихимиотерапии. Коинфицирование вирусными гепатитами, в частности, вирусом гепатита С (ВГС) создает определенные трудности, требующие решения.

Коинфекция ВИЧ у пациентов, страдающих хроническим гепатитом С (ХГС), приводит к более быстрой прогрессии поражения печени (развитие цирроза и/или гепатоцеллюлярной карциномы) [4].

Известно, что эффективность противовирусной терапии ХГС пегилированным интерфероном и рибавирином у коинфицированных пациентов низкая [5]. Результаты исследований, изучающих эффективность применения у пациентов с коинфекцией ВИЧ+ВГС противовирусных препаратов прямого действия (ПППД), таких как софосбувир, ледипасвир, симепревир и другие, позволяют утверждать, что коинфекция ВИЧ более не ухудшает ответ на лечение вирусного гепатита С [5]. К неоспоримым преимуществам использования ПППД относится короткий срок развития устойчивого вирусологического ответа (менее 12 нед) и пероральная форма приема.

По данным работы отдела онкогематологии и вторичных иммунодефицитных состояний Московского клинического научного центра (МКНЦ), за период 2011-2015 г. пролечено 176 больных лимфомами, ассоциированными с ВИЧ. Наиболее часто СПИД-ассоциированные лимфомы представлены диффузной В-крупноклеточной лимфомой, лимфомой Беркитта, плазмобластной лимфомой и лимфомой

Ходжкина, при этом процент больных с коинфекцией вирусом гепатита (С, В или коинфекция С+В) больных приближается к 50% (рис. 1). В свете такой распространенности коинфицирования вопрос лечения вирусных гепатитов у данной категории пациентов является крайне актуальным.

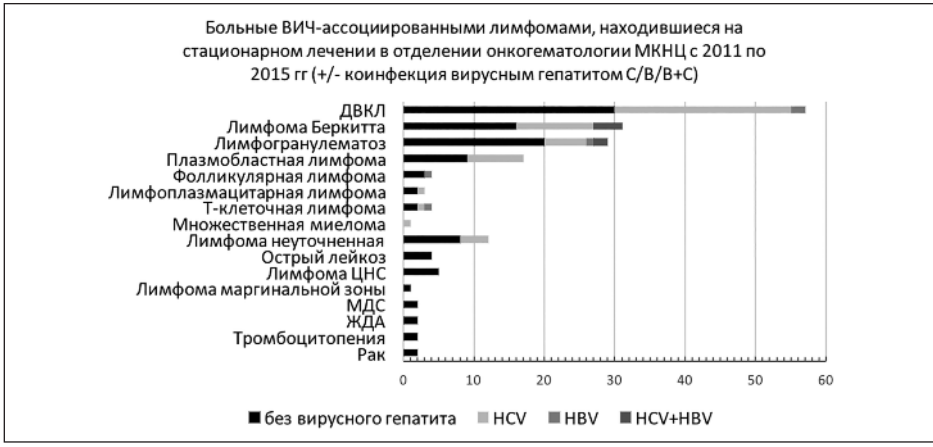

Рисунок 1. Соотношение больных лимфомами ассоциированными с ВИЧ и вирусными гепатитами

Таким образом, лечение лимфом, ассоциированных с коинфекцией ВИЧ и вирусными гепатитами, требует мультидисциплинарного подхода. Внедрение новых высокоактивных препаратов в лечении вирусных инфекций позволяет повысить эффективность лечения лимфом, ассоциированных с ВИЧ и вирусными гепатитами. Лечение ВГС у коинфицированных ВИЧ пациентов должно быть приоритетным в свете быстрой прогрессии поражения печени.

Список литературы

1. А.В. Пивник и соавт. Лимфомы у ВИЧ-инфицированных больных: обзор литературы. Клиническая онкогематология. 2014; 7(3): 264-277.
2. Национальное руководство. ВИЧ-инфекция и СПИД. Под ред. В.В.Покровского. Изд-во ГЭОТАР-Медиа, Москва. 2013 год; 607 с.
3. S.K. Barta et al. Changes in influe
4. nce of lymphoma- and HIV-specific factors on outcomes in AIDS-related non-Hodgkin lymphoma. Annals of Oncology. 2015; 26: 958-966.
5. Jeffrey P. Anderson et al. CD4 recovery on antiretroviral therapy is accociated with decreased progression to liver disease among hepatitis C virus-infected injecting drug users. Open Forum Infectious Diseases. 2015: 1-8.
6. Drosos E. Karageorgopoulus et al. Hepatitis C in human immunodeficiency virus co-infected individuals: Is this still a «special population»? World Journal of Hepatology. 2015; 7(15): 1936-1952.

ГЕПАТОЛОГИЯ

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОНКОБОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ HCV И HBV ИНФЕКЦИЯМИ

Н.В. Вареха, Н.В. Мазурчик, П.П. Огурцов
Российский университет дружбы народов, Москва

По данным литературных источников отмечается высокая частота реактивации вирусного гепатита В и С у иммуноскомпрометированных больных, нередко приводящей к летальному исходу. Онкологические больные с иммуносупрессией представляют уникальную популяцию пациентов, у которых на фоне длительной программной цитостатической и иммуносупрессивной терапии можно обнаружить динамические изменения серологического статуса.

Официальная статистика Российской Федерации указывает на то, что, несмотря на снижение заболеваемости острым вирусным гепатитом В (ВГВ) и С, наблюдается высокий уровень регистрации хронических форм этих инфекции. Также из-за высокой трансфузионной и манипуляционной нагрузки при лечении онкологических пациентов на фоне иммуносупрессии повышается риск их инфицирования вирусными гепатитами. Авторы международных исследований указывают, что при профилактике реактивации HBV и обострения HCV инфекции возможно более эффективное проведение цитостатической терапии и улучшение прогноза.

Факторы риска реактивации ВГВ и обострения вируса гепатита С можно классифицировать, исходя из основного заболевания, лечения и вирусологического статуса. Факторы заболевания: наиболее вероятна реактивация в группе онкогематологических больных лимфомой, при солидных опухолях наибольшая частота реактивации зарегистрирована при раке молочной железы. Факторы терапии: выраженная иммуносупрессия, терапия ритуксимабом, глюкокортикоидами и антрациклинами, а также трансплантация костного мозга. Факторы со стороны вирусологической нагрузки можно разделить, исходя из частоты реактивации вируса: наиболее высокий риск реактивации HBV и HCV инфекции у HBsAg- и HCV-положительных пациентов, несколько менее вероятна реактивация у пациентов с anti-HBc, наименее вероятна – у серонегативных пациентов.

Высокий уровень ДНК HBV и РНК HCV перед началом терапии является независимым фактором риска. Наиболее эффективной стратегией профилактики ре-

активации HBV инфекции при наличии маркеров (HBsAg, anti-HBc, ДНК ВГВ) является профилактическая терапия препаратами группы аналогов нуклеозидов – ламивудин, телбивудин, энтекавир. Профилактической терапией является начало лечения до или одновременно с началом иммуносупрессивной терапии и до увеличения уровня аланинаминотрансферазы и ДНК HBV.

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным провести детальное изучение этой проблемы в Российской Федерации. Наше исследование предполагает ретроспективный анализ историй болезни пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне иммуносупрессии с маркерами HBV- и HCV-инфекции (HBsAg, anti-HBc, ДНК ВГВ, anti-HCV, РНК HCV). По результатам исследования представится возможным оценить эпидемиологические, социологические, клинико-анамнестические особенности пациентов, инфицированных вирусными гепатитами В и С, на фоне иммуносупрессии.

ВЛИЯНИЕ ДЕФИЦИТА ВИТАМИНА «Д» И ЕГО КОРРЕКЦИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ УВО ПРИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, 1 ГЕНОТИПА

Е.И. Кухарева, П.П. Огурцов
Российский университет дружбы народов, Москва

В мире живет около 200 миллионов инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), закономерным конечным этапом которого является формирование цирроза печени (ЦП) с последующей его декомпенсацией, развитием гепатоцеллюлярной карциномы. Ежегодно от этого заболевания умирает около 500000 человек [2,4].

В настоящее время большое значение придается иммунным и биологическим факторам, влияющим на вирусологический ответ [1]. Результаты клинических и экспериментальных исследований среди таких факторов позволяют рассматривать витамин Д, обладающий иммуномодулирующими свойствами [3].

Цель – оценить влияние коррекции дефицита витамина Д на исходы противовирусной терапии с применением пегилированных интерферонов и рибавирина у пациентов с хроническим гепатитом С, 1 генотипом.

Материал и методы

В исследование вошло 90 первичных пациентов старше 18 лет с ХГС-1. Всем пациентам проведены клинико-лабораторные, молекулярно-генетические исследования, пункционная биопсия печени с определением индекса гистологической активности, стадии фиброза. Уровень витамина Д исследовался с помощью нормально-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты

Пациенты в основном были представлены мужским полом (68,9,5%), средний возраст составил 39,0 [Q39,0;47,3] лет. Вирусная нагрузка со средними показателями 940000 [Q230000;3300000] МЕ/мл, уровень трансаминаз по АЛТ в среднем составил 76,5 [Q51,3;120,3] МЕ/мл, HOMA-IR 2,0 [Q2,7;3,4], средний ИМТ 25,0 [Q24,0;26,0], в 81,2% пациенты имел 0-2стадию фиброза.

В 85,5% имел место дефицит витамина Д, от значительного уровня (24,4%) до умеренного (61,1%). Между сниженным уровнем витамина Д и HOMA-IR, ИМТ, вирусной нагрузкой выявлена обратная корреляционная связь (R=-0,5, R=-0,5, R=-0,4 соответственно, при $p<0,05$, метод Спирмена), и обратная взаимосвязь

между уровнем витамина Д (25-ОН), ИМТ и HOMA-IR (β для ИМТ=-0,433 (95%ДИ -1,863;-0,697, p<0,001), для HOMA-IR=-0,252 (95% ДИ -1,873;-0,229, p=0,013) (множественный регрессионный анализ).

Пациенты были разделены на 2 группы:

- 1-я группа (55 пациентов) получали ПВТ с применением Пег-ИНФα-2/РБВ.
- 2-я группа (35 пациентов) получала Пег-ИНФα-2/РБВ и водорастворимый витамин Д3 (колекальциферол) в дозе 2000 МЕ/сут.

В исследовательской группе устойчивого вирусологического ответа (УВО) достигли 74,5% пациента, в группе контроля – 42,9 %, ОШ УВО у пациентов исследовательской группы составило 6,8 (95% ДИ 2,90-16,09, p=0,002). Пациенты с ИМТ>25 кг/м^2 в исследовательской группе достигли УВО в 66,7%, в группе контроля УВО составил 22,2%, ОШ УВО у пациентов с ИМТ более 25кг/м2, получавших колекальциферол в ходе ПВТ, составило 7,0 (95% ДИ 1,66-29,23, p=0,01). При HOMA-IR>2,0 частота УВО среди пациентов исследовательской группы составила 66,7%, в группе контроля – 37,5%; ОШ УВО у пациентов с HOMA-IR>2,0, получавших колекальциферол в ходе ПВТ составило 3,3 (95% ДИ 1,1-9,9, p=0,03). В исследовательской группе статистически значимо отмечено снижение HOMA-IR, p<0,001, критерий Вилкоксона.

Отмечена хорошая переносимость и безопасность колекальциферола, а также снижение нежелательных явлений ПВТ, таких как гриппоподобный синдром, раздражительность, выпадение волос, кожные высыпания по сравнению с группой контроля.

Заключение

1. Сниженный уровень витамина Д у пациентов с ХГС-1 имеет обратную корреляцию с вирусной нагрузкой, ИМТ, HOMA-IR (метод Спирмена) и обратную взаимосвязь с HOMA-IR, ИМТ.

2. Добавление колекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ в качестве третьего компонента ПВТ безопасно, также статистически значимо повышает ее эффективность с 40,0% до 74,5% (p=0,002), составляя ОШ УВО 6,8 (95% ДИ 2,90-16,09), при этом повышая ОШ УВО до 7,0 (95% ДИ 1,66-29,23, p=0,01) для пациентов с ИМТ >25кг/м2 и до 3,3 (95% ДИ 1,1-9,9, p=0,03) для пациентов с HOMA-IR>2.

3. На фоне коррекции уровня витамина Д (25-ОН) статистически значимо снижается HOMA-IR (p<0,0001,критерий Вилкоксона), а также нежелательные явления – гриппоподобный синдром, раздражительность, выпадение волос, кожные высыпания.

Список литературы

1. Ge D., Fellay J., Thompson A. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature, 2009, 461, 399-401
2. Lavanchy D. et al. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clin Micrbiol Infect. 2011; 17 (2): 107-15.
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.
4. Hanafinah K. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013, 57:1333-42.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ГРУППЫ КРОВИ, ГЕНОТИПА ИНТЕРЛЕЙКИНА-28В ДЛЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА-С ГЕНОТИПА-1 ПЕГИЛИРОВАННЫМИ ИНТЕРФЕРОНАМИ И РИБАВИРИНОМ

Е.И. Кухарева, П.П. Огурцов
Российский университет дружбы народов, Москва

Введение

Излечение наиболее трудной категории больных хроническим гепатитом С генотипа 1 (ХГС-1) по данным масштабных клинических исследований с применением интерферонов составляет всего 40-50%.

В настоящее время в ПВТ достигнуты хорошие результаты. С 2013 г. для российских пациентов с ХГС-1 стала доступна тройная ПВТ, с 2015 г. – безинтерфероновые режимы терапии. Тройная схема характеризуется более высокой частотой УВО, но при этом противовирусное лечение существенно удорожается, и расширяется спектр серьезных нежелательных явлений (Poordad F.et al 2011; Jacobson I.M. et al., 2011). Безинтерфероновые схемы терапии характеризуются высокой частотой излечения, но достаточно дорогостоящие, и, учитывая текущие экономические условия, не все категории пациентов в России смогут получить безинтерфероновое лечение. Двухкомпонентная терапия ХГС-1 с применением пегилированных интерферонов и рибавирина (ПегИНФα-2+РБВ) остается экономически наиболее доступной.

Известно, что учет прогностических факторов ответа на ПВТ увеличивает ее эффективность. В настоящее время точно установлено, что полиморфизм в гене интерлейкина 28В (ИЛ-28В), локализованного на 19 хромосоме (19q13) человека является основным фактором, определяющим ответ на ПВТ с применением ПегИНФ и РБВ (Ge D. et al., 2009). На 19 хромосоме (19q13) человека также расположен локус гена вещества Н, предшественника антигенов А и В системы АВО, гена секретора фукозилтрансферазы, обеспечивающий образование растворимых форм вещества Н (Донсков С.И., 2011). Расположение локуса гена вещества Н и гена ИЛ-28В на хромосоме 19(19q13) человека дает предположение о наличии у них одной регуляторной зоны и возможном взаимном влиянии.

Цель – оценить прогностическую значимость группы крови и полиморфизма гена ИЛ-28В для достижения УВО при ПВТ Пег-ИФНα-2 и РБВ ХГС-1.

Материал и методы

В исследование вошли 237 углубленно обследованных первичных пациентов с ХГС-1, которым был назначен курс ПВТ с применением ПегИНФα-2/РБВ. С целью выявления основных факторов, влияющих на определение пациента к группе по вирусологическому ответу, применены общие модели дискриминантного анализа (GDA), а для оценки шансов достижения устойчивого вирусологического ответа применена логистическая регрессия.

Результаты

УВО достигнут в 54,9% случаев. В ходе одномерного логистического анализа выявлено, что генотип гена ИЛ-28В CC/TT увеличивает отношение шансов УВО в 3,5 раза (95% ДИ 2,03-6,17, p<0,001); генотип CT/TT гена ИЛ-28В увеличивает отношение шансов УВО в 2,5 раза (95% ДИ 1,489-4,412, p=0,001); генотипы CT/TG, TT/TT,TG,GG) уменьшают вирусологический ответ до 73,7%, ОШ УВО+ составило 0,26 (95% ДИ 0,138-0,503, p<0,001); наличие группы крови В (III) увеличивает ОШ УВО в 5,2 раза (95%ДИ 2,72-8,88); наличие группы крови А (II) уменьшает вирусологический ответ до 57,1%, ОШ УВО+ составило 0,4 (95% ДИ 0,254-0,724, p=0,002). Согласно результатам GDA наиболее значимым предиктором для определения принадлежности пациента к группе по вирусологическому ответу будет сочетание группы крови и генотипа гена ИЛ-28В (F=17,7, p<0,0001). В ходе множественной логистической регрессии с включением в анализ сочетаний группы крови и генотипа ИЛ-28В выявлено, что сочетание генотипа гена ИЛ-28В CC/TT с группой крови 0(I) увеличивает отношение шансов УВО в 4,04 раза (95% ДИ 2,4-6,8, p<0,001); сочетание генотипа гена ИЛ-28В (CT/TT) с группой крови А(II) увеличивает отношение шансов УВО в 3,7 раза (95% ДИ 2,259-5,921); сочетания генотипа гена ИЛ-28В (CT/TG, TT/TT,TG,GG) с группой крови В(III) увеличивает отношение шансов УВО в 4,6 раз (95% ДИ 2,0-10,3); сочетании группы крови А(II) с генотипом CT/TG, TT/TT,TG,GG ОШ УВО составило 0,1 (95% ДИ 0,01-0,082); при сочетании группы крови О(I) с генотипом CT/TG, TT/TT,TG ОШ УВО составило 0,2 (95% ДИ 0,046-0,292).

Заключение

1. Для назначения ПВТ с применением Пег-ИФНα-2/РБВ у пациентов с ХГС -1 оптимальными являются: пациенты с группой крови В (III), пациенты с группой крови А (II) и с генотипом CT/ TT гена ИЛ-28В, пациенты с группой 0 (I) и с генотипом CC/TT гена ИЛ-28В, пациенты с группой крови В (III) и с генотипом CT/TG,TT/TG,GG гена ИЛ-28В.

2. Пациенты с группой крови 0 (I) в сочетании с генотипом CT/TG, TT/TT,TG гена ИЛ-28В и пациенты с группой А(II) в сочетании с генотипом CT/TG,

TT/TT,TG,GG utyf ИЛ-28B должны рассматриваться как кандидаты для безинтерфероновой терапии.

Таким образом, сочетание группы крови и полиморфизма ИЛ-28B может служить простым и доступным предиктором формирования УВО у пациентов с ХГС-1 при противовирусной терапии Пег-ИФНα-2/РБВ, а также – инструментом отбора пациентов на безинтерфероновые режимы терапии.

Список литературы

1. Ge D. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature, 2009, 461, 399-401.
2. Лопаткина Т.Н. et al. Роль полиморфизмов гена интерлейкина 28B в оценке эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С. Клиническая гепатология, 2011, 2, 28-38.
3. Донсков С.И., Мороков В.А. «Группы крови человека»: руководство по иммуносерологии, 2011.

ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА УПОТРЕБЛЕНИЕ АЛКОГОЛЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ПРИ АЛЛЕЛЬНОМ ПОЛИМОРФИЗМЕ ADH1B

И.С. Микадзе[1], П.П. Огурцов[1,2], А.Е. Гущин[3], Ю.Д. Пометов[2], В.П. Нужный[2]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва

[2] Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского, Москва

[3] Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Введение

Метаанализ работ, посвященных изучению связи аллельного полиморфизма печеночной алкогольдегидрогеназы-2 (ADH1B) и алкогольной зависимости показал снижение риска развития алкоголизма у носителей аллеля ADH1B *1/*2. Показано влияние этого аллеля на повышенный синтез ацетальдегида у его носителей при приеме экзогенного алкоголя, что теоретически допускает худшую переносимость алкогольных напитков. Имеются данные, что аллель ADH1B *1/*2 является защитным фактором при развитии алкогольной зависимости, а также о различиях в питьевом поведении лиц с разными аллелями ADH1B и альдегиддегидрогеназы-2 (ALDH2). Исследование большой выборки населения из различных европейских стран показало, что вариант ADH1B *1/*2 у больных алкоголизмом встречается реже, и риск алкоголизма у здоровых носителей при наличии варианта ADH1B *1/*2 существенно снижается. Аналогичные результаты были получены в отношении и ряда неевропейских выборок населения, в которых исследовалась переносимость максимальных доз алкоголя (maxdrinks) в различных группах. В одной группе maxdrinks была низкой и не связывалась с генотипом ADH1B *1/*2. В другой группе у носителей ADH1B *1/*2 и ADH1B *2/*2 maxdrinks также была низкой, а у носителей ADH1B *1/*1 maxdrinks была высокой, и они не имели «генетической защиты», таким образом, попадая в группу риска развития алкогольной зависимости. Эти результаты оказались верными не только для мужчин, но и для женщин. Однако защитный механизм аллеля *2 печеночной ADH1B не изучен. Его протекторные фенотипические реакции на употребление алкоголя и их влияние на риск развития алкогольной зависимости остаются неизученными.

Материал и методы

Методом анкетирования проведено обследование 83 здоровых молодых мужчин в возрасте 18-36 лет, постоянно проживающих в г. Москве, без анамнеза и клинических признаков острых и хронических соматических заболеваний, эпизодически употребляющих алкоголь. После бытового употребления алкоголя в средней дозе 135,5 г 100% этанола или 338,7 мл 40% водки мужчины опрашивались на наличие симптомов: положительного психоэмоционального проявления алкогольного опьянения, негативного психоэмоционального проявления алкогольного опьянения, с аверсивным потенциалом и сомато-вегетативные. Все обследуемые по результатам молекулярно-генетического исследования (амплификация с последующей рестрикцией MAE III) были разделены на две группы: 70 человек с генотипом ADH1B *1/*1 и 13 человек с генотипом ADH1B *1/*2. Носители атипичной ALDH2 *2/*2 исключались методом стандартного сиквенса.

Результаты

По спектру симптомов положительного психоэмоционального проявления алкогольного опьянения, симптомов негативного психоэмоционального проявления алкогольного опьянения с аверсивным потенциалом и сомато-вегетативных симптомов эти группы не различались.

Наблюдалось различие по частоте симптомов. Среди соматовегетативных симптомов у носителей генотипа ADH1B *1/*2 по сравнению с генотипом ADH1B *1/*1 достоверно чаще отмечалась головная боль (53,8% Vs 22,9%; $p<0,05$), рвота (15,4% Vs 0%; $p<0,05$) и вялость (38,5% Vs 11,4%; $p<0,05$). Средняя бытовая доза алкоголя у носителей аллеля *2 ADH1B была ниже, чем у лиц с генотипом ADH1B -*1/*1 (288 мл VS 346 мл; $p<0,05$)

Заключение

Генотип ADH1B *1/*2 в московской популяции, обладает аверсивным потенциалом в сравнении с генотипом ADH1B -*1/*1, что выражается в большей частоте негативных сомато-вегетативных реакций на среднюю бытовую дозу алкоголя у здоровых молодых мужчин, а также в склонности употреблять его в меньших дозах.

ЗНАЧИМОСТЬ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ФИБРОЗА В ТРАНСПЛАНТАТЕ ПЕЧЕНИ

А.Р. Ниязов[1], П.П. Огурцов[1], В.Е. Сюткин[2], Н.В. Мазурчик[1], Б.И. Зыкин[1]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва

[2] Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

Применимость лабораторных методов оценки фиброза у взрослых пациентов, перенесших трансплантацию печени, практически не описана.

Цель: изучить диагностическую значимость различных лабораторных методов оценки фиброза в трансплантате печени.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с возвратным гепатитом С, а также пациенты, достигшие УВО в результате ПВТ по поводу возвратного гепатита С после трансплантации печени. В качестве референсного метода определения стадии фиброза использовалась транзиторная (кратковременная) эластография. Также определялись результаты лабораторных методов оценки фиброза: APRI, Forns Index, FIB-4, AAR.

Результаты

При выявлении значительного фиброза (F≥2) статистически значимую диагностическую точность (p<0,05) продемонстрировал Forns Index с AUROC, Se, Sp, PPV, NPV, LR+ и LR– – 0,656 (95% ДИ от 0,523 до 0,79), 67,7%, 60,5%, 55,3%, 72,2%, 1,7 и 0,5 соответственно. При выявлении тяжелого фиброза (F≥3) статистически значимую диагностическую точность (p<0,05) продемонстрировали FIB-4, APRI и Forns Index с AUROC, Se, Sp, PPV, NPV, LR+ и LR– – 0,642 (95% ДИ от 0,505 до 0,779), 52,6%, 67,2%, 48,8%, 70,5%, 1,6, 0,7; 0,700 (95% ДИ от 0,569 до 0,831), 42,1%, 85,9%, 64,0%, 71,4% 3,0, 0,7 и 0,701 (95% ДИ от 0,574 до 0,828), 72,4%, 62,2% 55,3%, 77,8%, 1,9, 0,4, соответственно. При сочетанном использовании APRI и Forns Index Se, Sp, PPV, NPV, LR+ и LR– составили 63,2%, 87,5%, 75,0%, 80,0%, 5,1, 0,4, соответственно. При выявлении цирроза (F4) статистически значимую диагностическую точность не продемонстрировал ни один из исследуемых тестов (p>0,05).

Заключение

Для выявления значительного фиброза (F≥2) у пациентов после трансплантации печени в качестве дополнительного метода возможно применение Forns Index. Для выявления тяжелого фиброза (F≥3) у пациентов после трансплантации печени возможно совместное использование APRI и Forns Index при условии их согласующихся результатов. Применение лабораторных методов для выявления цирроза (F4) у пациентов после трансплантации печени не рекомендовано ввиду их низких диагностических характеристик в данной группе пациентов.

ПРОДУКЦИЯ ФАКТОРОВ КЛЕТОЧНОГО РОСТА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ И ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

Н.А. Ригер, В.С. Евстратова, Н.В. Трусов, А.С. Балакина, К.В. Мжельская, С.А. Апрятин, И.В. Гмошинский
Федеральный исследовательский центр питания и биотехнологий, Москва

На моделях алиментарно-индуцированной гиперлипидемии у грызунов было обнаружено, что при избыточном разрастании жировой ткани и жировой дистрофии внутренних органов, в частности, при жировой неалкогольной дистрофии печени существенно нарушается гемопоэз и функции иммунной системы.

Целью проводимого исследования было определение уровней IL-1alfa – плейотропного фактора роста; EPO – основного фактора роста и созревания поздних эритроидных предшественников/ингибитора адипогенеза и экспрессии адипокинов; GM-CSF – регулятора роста, дифференцировки, созревания/миграции гранулоцитарных и моноцитарных предшественников; M-CSF – регулятора роста и созревания/миграции моноцитов/тканевых макрофагов; IL-7 – основной фактор лимфопоэза; VEGF – фактора регуляция роста эндотелия, нейронов и миграции моноцитов/макрофагов в плазме крови и супернатантах прилипающей фракции клеток селезенки при индуцируемой гиперлипидемии.

Материал и методы

Крысы – самки линии Wistar были разделены на 3 группы по 8 особей: 1-я группа в течение 62 дней получала полусинтетический рацион по AIN93 (контроль); 2-я группа – высокожировой рацион (30% от сухой массы корма) с добавлением 20% фруктозы; 3-я группа – рацион с избытком холестерина (0,5% от сухой массы корма) с добавлением 20% фруктозы. Уровень исследуемых факторов в плазме крови животных и в супернатантах клеток прилипающей фракции селезенки, культивируемых в течение 72 час, определяли с использованием набора Bio-Plex Pro Rat Cytokine Group I Panel, 24-Plex (Bio-Rad laboratories, USA) на мультиплексном анализаторе Luminex 100/200 (USA). Статистическую обработку выполняли с помощью пакета SPSS 20.0.

Результаты

В плазме крови крыс опытных групп к 62 дню на фоне значимой прибавки в массе тела, увеличения процента жировой ткани (рис.1), тенденции к жировой

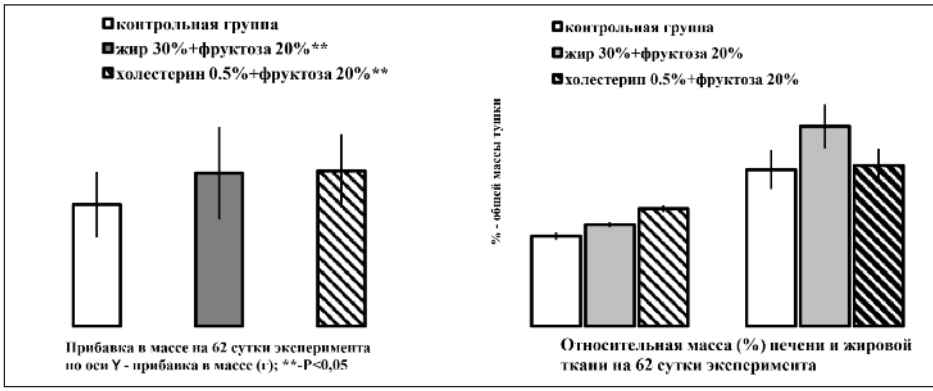

Рисунок 1. Общая прибавка в массе и относительная масса печени и жира (%)

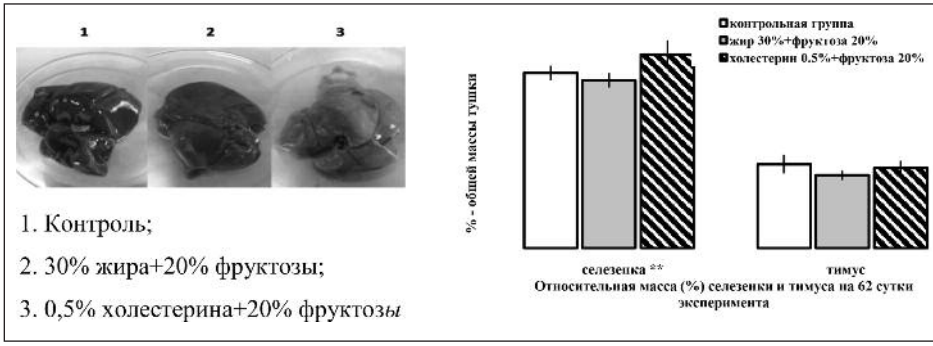

Рисунок 2. Макроизменения печени и относительная масса селезенки и тимуса (%)

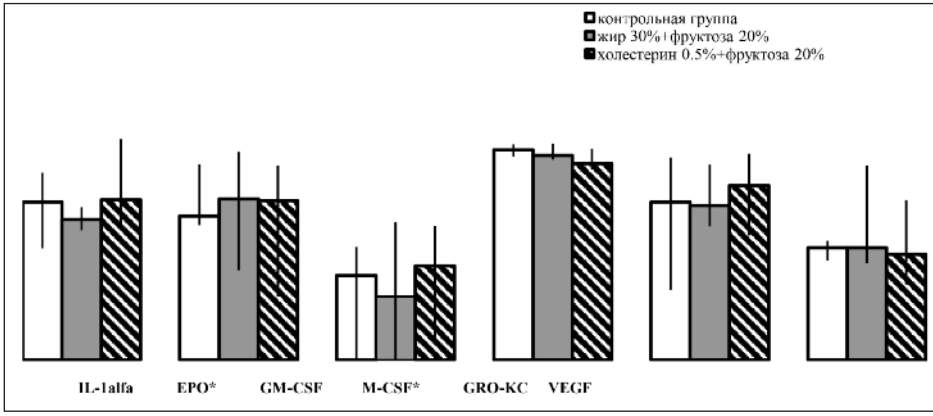

Рисунок 3. Уровни цитокинов в плазме у крыс (по оси Y – уровень цитокинов (max - min) pg/ml)

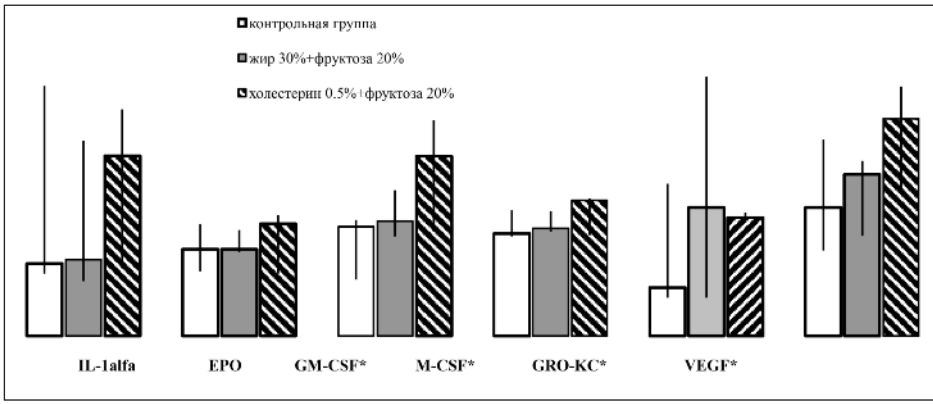

Рисунок 4. Продукция цитокинов у крыс in vitro (по оси Y – уровень цитокинов (max-min) pg/ml)

дистрофии печени и увеличения относительной массы селезенки (рис.2) не было обнаружено достоверных изменений в уровнях EPO, IL-1alfa, GM-CSF, M-CSF, IL-7 и VEGF, регулирующих рост, миграцию и дифференцировку клеток крови и эндотелия (рис.3). В то же время в супернатантах культур прилипающей фракции клеток селезенки опытных групп животных возросло содержание GM-CSF, M-CSF, IL-7 и VEGF (рис.4). Наиболее значимые изменения в уровне исследуемых факторов обнаружены при высоко-холестериновом рационе с добавлением фруктозы (группа 3: $p<0.05$ по сравнению с группой 1). В 3-й группе также отмечена тенденция к росту содержания IL-1alfa и EPO по сравнению со 2-й группой и контролем ($p>0.05$).

Заключение

Гемопоэтические изменения и нарушение иммунорегуляции при ожирении и адипозной дистрофии печени на фоне избытка жира, холестерина и фруктозы в рационах обусловлены увеличением продукции EPO, IL-1alfa, GM-CSF, M-CSF, IL-7 и VEGF, регулирующих кроветворение, иммунитет и тканевой рост. Адипогенез, кроветворение и иммунный ответ могут оказывать взаимное регуляторное влияние при гиперлипидемии.

Генеральные спонсоры

ООО «Астеллас Фарма Юроп Б.В.»

109147, Россия, г. Москва, ул. Марксистская, д. 16
+7 (495) 737-07-55
+7 (495) 737-07-53, 54, 57
http://www.astellas.ru

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Астеллас Фарма Юроп Б.В.» (Нидерланды) г. Москва

Компания «Астеллас» входит в число 20 ведущих фармацевтических компаний мира. Созданная в 2005 году путем слияния компаний «Ямануччи» и «Фуджисава», компания «Астеллас» целенаправленно продолжает разработку первоклассных препаратов в таких областях медицины как трансплантология, онкология, урология, дерматология, инфекции, терапия боли и в других терапевтических областях. Международная компания «Астеллас» сфокусирована на программах исследований и разработок и стремится к улучшению качества жизни людей во всем мире.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048, Россия, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1
+7 (495) 933-55-11
+7 (495) 502-16-25
http://www.takeda.com.ru, info@takeda.com

«Такеда Россия» (ранее «Никомед Россия») входит в состав Takeda Pharmaceutical Company Limited («Такеда») с сентября 2011 года. Как крупнейшая фармацевтическая компания в Японии и один из мировых лидеров индустрии, «Такеда» придерживается стремления к улучшению здоровья пациентов по всему миру путем внедрения ведущих инноваций в области медицины.

«Такеда» имеет представительства более чем в 70 странах мира, с традиционно сильными позициями в Азии, Северной Америке, Европе, а также на быстрорастущих развивающихся рынках, включая Латинскую Америку, Россию-СНГ и Китай. Компания сосредотачивает свою деятельность на таких терапевтических областях, как: сердечно-сосудистые и метаболические заболевания, иммунные нарушения и респираторные заболевания, онкология и заболевания центральной нервной системы.

«Такеда» занимает 12 место в мировом рейтинге в сегменте рецептурных препаратов, 14 строчку рейтинга компаний в странах БРИК и 18 строку – в европейском рейтинге. В России компания входит в top-10 ведущих фармацевтических компаний по объему продаж.

Официальные спонсоры

ООО «Алексион Фарма»

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

☏ +7 (495) 280-17-01

http://www.alexion.com

Алексион Фарма – высокотехнологическая биофармацевтическая компания с мировым именем. Основное направление ее деятельности - разработка препаратов для пациентов с тяжелыми, опасными для жизни редкими заболеваниями.

Компания Алексион Фарма обладает комплексными научно-исследовательскими, медицинскими, производственными и коммерческими компетенциями. Это позволяет ей быть успешной сегодня и иметь большие перспективы развития для будущего.

Сегодня компания Алексион Фарма сосредоточила свои научно-исследовательские программы на разработке инновационных препаратов для лечения гематологических, нефрологических, метаболических и аутоиммунных заболеваний.

ООО «ЭббВи»

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

☏ +7 (495) 258-42-77

+7 (495) 258-42-87

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. Следите за новостями @abbvie в Twitter и изучайте возможности карьеры в AbbVie на страницах компании в Facebook или LinkedIn.

ООО «Криотек»

Год осн. 1996

119991, г. Москва, ул. Вавилова, 38
+7 (495) 234-98-14
http://www.cryotec.ru, info@cryotec.ru

Компания «Криотек» работает на рынке криогенной техники и технологий для медицины, науки, промышленности и сельского хозяйства с 1996 года.

В активе компании:

- собственная разработка, производство и продажа с 1996 года медицинских криохирургических аппаратов для гинекологии, дерматологии и хирургии;

- собственная разработка, производство и продажа автоматов дозированного впрыска жидкого азота в контейнеры на линиях розлива и фасовки пищевых продуктов и фармпрепаратов;

- эксклюзивные права на поставку, монтаж и обслуживание в России и странах СНГ уникальных медицинских установок КриоСпейс и КриоДжет для общей и локальной воздушной криотерапии (Германия).

Важное место в деятельности компании Криотек занимают комплексные проекты криобанков «под ключ» для медицины, науки и сельского хозяйства на базе новейших криогенных систем и решений таких известных европейских производителей, как Askion (Германия), Cryo Diffusion (Франция), Consarctic (Германия) и др. Мы предлагаем полный комплекс услуг от проектирования криобанка, поставки оборудования, монтажа и ввода в эксплуатацию до обучения персонала, гарантийного и постгарантийного технического обслуживания и поддержки.

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

121108, Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
+7 (495) 363-39-66
+7 (495) 789-66-31
www.egis.ru, moscow@egis.ru

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» — один из ведущих фармацевтических производителей в Центральной и Восточной Европе со 100-летней историей и надёжной репутацией. Деятельность компании охватывает все звенья фармацевтического производства и сбыта: от разработки современных лекарственных препаратов до реализации продукции.

Продуктовый портфель включает более 560 препаратов, применяемых в гинекологии, урологии, кардиологии, неврологии, психиатрии, аллергологии и дерматологии.

Гематологическое направление компании представлено препаратом железа №1 в России: препаратом Сорбифер® Дурулес®

Спонсор

АО «Мединторг»

МЕДИНТОРГ
акционерное общество

123103, Москва, просп. Маршала Жукова, д. 74, к. 2
+7 (495) 921-25-15
www.medintorg.ru, mail@medintorg.ru

АО «Мединторг» входит в 20 крупнейших компаний на фармацевтическом рынке России, объём его продаж за последние 5 лет вырос на 110%. Имеет собственную промоционную сеть на всей территории Российской Федерации. АО «Мединторг» занимает лидирующие позиции в ряде специализированных отраслей:

- поставки и активное продвижение препаратов для нужд терапии, психиатрии, неврологии, кардиохирургии, трансплантологии, пульмонологии, урологии, гинекологии, репродуктивных технологий
- поставки иммунобиологических препаратов и препаратов крови
- активное продвижение и поставки лечебного питания
- поставки медицинского оборудования и расходных материалов
- государственная регистрация препаратов в России и странах СНГ
- организация клинических испытаний

VI ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ»

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

ООО «Столичная Издательская компания»
107076, Москва, Стромынка, 19-2
Тел.: +7 (495) 585-44-15
E-mail: rpc@sticom.ru

Подписано в печать 9.11.2016. Тираж 500 экз.
Отпечатано в типографии ООО «Технология ЦД»
119606, Москва, Проспект Вернадского, 84-2

СидерАЛ ФОРТЕ

пирофосфат железа (III) в липосоме

Эффективная терапия железодефицитной анемии благодаря липосомной нанотехнологии

Липосомная технология позволяет значимо повысить биодоступность железа по сравнению с традиционными препаратами железа

Уровень биодоступности – площадь под кривой концентрации (AUC, мкмоль х ч/л) сывороточного железа (III) в течение 12 часов после приема препаратов железа.

С учётом эндогенного уровня железа биодоступность СидерАЛ Форте **в 2,7 раза выше,** чем у сульфата железа.

G. Tarantino. Ultrafer: Liposomal iron in pregnancy increases birth weight. Abstract of the Vitafoods Europe Conference, 2014 Geneva

Обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое выздоровление больных железодефицитной анемией, в том числе беременных, благодаря липосомной нанотехнологии

СидерАЛ Форте (пирофосфат железа (III) + аскорбиновая кислота, заключенные внутрь фосфолипидной микросферы - липосомы). Специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии. **Форма выпуска и состав.** Капсулы для приема внутрь; 1 капсула содержит 30 мг пирофосфата железа (III) и 70 мг витамина С. В упаковке 20 капсул в 2 блистерах. **Показания.** Рекомендован во всех случаях железодефицитных состояний: железодефицитная анемия различного происхождения; повышенная потребность в железе (беременность, лактация, активный рост, интенсивные тренировки); значительные и/или длительные кровопотери во время менструаций, донорство и т.п.); состояния после оперативного лечения органов ЖКТ; хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ. **Способ применения.** Принимать по 1 капсуле в день в течение месяца, далее – по рекомендации врача. Запивать достаточным количеством воды. **Противопоказания.** Индивидуальная непереносимость компонентов препарата. **Побочные реакции.** Не отмечены. **Производитель.** ФармаНутра, Италия. ГР.KZ16.01.79.007E000315.02.14 от 28.02.2014

sideral.ru

PERFORMA 3012_TR_OTSd

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

МЕДИНТОРГ акционерное общество

Официальный дистрибьютор: АО «Мединторг»
+7 (495) 921-25-15 | mail@medintorg.ru

Сделано в Италии

Takeda

Vifor Pharma

Инновационная форма внутривенного железа

Возможность вводить до 1000 мг железа за одну короткую инфузию (15 мин.) без введения тест-дозы

Не содержит декстран

Оригинальный препарат из Швейцарии

феринжект®
железа карбоксимальтозат

Искусство ферротерапии

Сокращенная информация по применению.
Торговое название препарата: Феринжект® (Ferinject®). **Регистрационный номер:** ЛСР-008848/10. **МНН или группировочное название:** железа карбоксимальтозат. **Активное действующее вещество:** железа карбоксимальтозат 156–208 мг; эквивалентно содержанию железа 50 мг в 1 мл. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения. **Показания к применению:** Железодефицитная анемия в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями. **Способ применения и дозы:** Феринжект® может вводиться внутривенно капельно (инфузионно) в максимальной однократной дозе до 1000 мг железа (максимально 20 мг железа/кг массы тела). Нельзя вводить внутривенно капельно 1000 мг железа (20 мл Феринжект®) более 1 раза в неделю. Феринжект® может вводиться внутривенно струйно в максимальной однократной дозе до 4 мл (200 мг железа) в день, но не чаще 3 раз в неделю. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; дети в возрасте до 14 лет. **С осторожностью:** Нарушение функции печени, хронические заболевания почек, пациенты на гемодиализе, получающие однократные дозы железа более 200 мг, острая и хроническая инфекция, бронхиальная астма, экзема, атопическая аллергия, натрий-контролируемая диета (1 мл препарата содержит до 5,5 мг натрия). Прекратить применение при текущей бактериемии. Феринжект® не исследовался у детей до 14 лет. **Побочное действие:** часто – головная боль, головокружение, повышение артериального давления, тошнота, реакции в области инъекции. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.
Полная информация содержится в инструкции по применению.

Дата выхода рекламы: октябрь 2016.

ООО «Такеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1,
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru.

Информация для специалистов здравоохранения.
Рег. уд. ЛСР-008848/10. Имеются противопоказания.

На правах рекламы