

крофтальмия, аномалии развития неба, врожденная глаукома или катаракта), аномалии развития шеи или трапецевидной мышцы, аномалии развития большого пальца (сращение, рудиментарные, раздвоение), аномалии развития внутренних органов (почек, мочеточников и др.), гипогонадизм [2].

Лечение АДБ – комплексное, включает в себя кортикостероиды, хелатотерапию, гемотрансфузии и ТГСК.

Описание АДБ демонстрирует следующее клиническое наблюдение.

Больной Е., 23 года. Поступил в отделение гематологии ГУЗ ИОКБ 27 января 2009 г. с жалобами на боли в левом под-реберье ноющего характера, перебои в работе сердца, сердцебиение, одышку при умеренной физической нагрузке, общую слабость, периодически возникающие головокружения, головные боли.

Из анамнеза выяснено, что с первых месяцев жизни наблюдается анемия тяжелой степени, не поддающаяся коррекции препаратами железа.

В возрасте 1 год 2 мес. обследован в Горьковском НИИ педиатрии, где выставлен диагноз: Анемия полихроматофильная нормоцитарная. Аномалия развития правого легкого, добавочная доля. Диафрагмальная грыжа, правосторонняя паховая грыжа, медиастинальная грыжа. Торакальная дис-топия левой почки.

По данным стерильной пункции диагностирована парциальная красноклеточная анемия Даймонда-Блекфена. Проведен короткий курс терапии преднизолоном, на фоне которого отмечалось кратковременное улучшение показателей красной крови (Hb 130 г/л).

В последующие годы, в связи с развитием анемии тяжелой степени, получал заместительную гемотрансфузионную терапию с периодичностью 1-2 раза в месяц.

В возрасте 10 лет больной обследован в гематологическом центре г. Новокузнецка, где выявлен и гистологически подтвержден гемосидероз внутренних органов, обнаружены антитела к вирусу гепатита С.

С 11 лет периодически проводилась хелаторная терапия (десферал), монотерапия преднизолоном (5 мг через день), на фоне которой показатели гемоглобина составляли 120-130 г/л.

В 14 лет в связи с развитием синдрома Иценко-Кушинга

преднизолон отменен. Попытки перевести больного на монотерапию реафероном, циклоспорином А привели к снижению уровня гемоглобина, развитию осложнений (лихорадка, головные боли, тромбоцитопения до  $93 \times 10^9/\text{л}$  на фоне лечения реафероном). В последние 5 лет получает преднизолон в дозе 5 мг через день. В гемотрансфузиях не нуждается.

Объективно: гиперстенический тип конституции с признаками кушингоида. Цвет кожи и видимых слизистых бледный, на коже спины – стрии. В положении на правом боку пальпируется нижний полюс селезенки.

В анализе крови выявлена нормохромная анемия легкой степени (Hb 128 г/л), тромбоцитопения ( $110 \times 10^9/\text{л}$ ). При проведении биохимического анализа крови обнаружено повышение уровня сывороточного железа (30,3 мкмоль/л) и ферритина (480 нг/мл).

При проведении холтеровского мониторирования ЭКГ зарегистрированы частые желудочковые экстрасистолы, аллоритмизированные (в резко патологическом количестве – более 10% от общего количества зарегистрированных QRS-комплексов). Градация по Лауну: L 2,3.

УЗИ: органов брюшной полости – диффузные изменения в печени и поджелудочной железе; щитовидной железы – гипоплазия щитовидной железы; мошонки – гипоплазия яичек.

На основании имеющихся данных был выставлен клинический диагноз: врожденная анемия Даймонда-Блекфена; гипопитуитарный синдром, гипоплазия щитовидной железы, первичный гипотиреоз; эндокринная кардиомиопатия с нарушениями ритма (частые монотонные ЖЭС, градация по Лауну – 2,3; редкие одиночные предсердные ЭС); вторичный гемохроматоз.

Сопутствующий: Хронический вирусный гепатит В + С, минимальной степени активности.

Описанный клинический случай врожденной АДБ, в сравнении с предыдущим, характеризуется более доброкачественным течением заболевания, положительным терапевтическим эффектом, однако, наличие таких гемотрансфузионных осложнений, как гемохроматоз внутренних органов и хронический вирусный гепатит, наряду с тяжелыми нарушениями ритма сердца, определяет неблагоприятный прогноз для жизни у данного больного.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев А.А. Апластическая анемия. – СПб.: Наука, 1995. – С.117-126.
2. Алексеев Н.А. Анемии. – СПб.: Гиппократ, 2004. – С.408-419.
3. Алексеев Н.А. Гематология детского возраста. – СПб.: Гиппократ, 1998. – С.226-230.
4. Виллинг Т.Н., Болл С.Е., Тчерниа Ж. Анемия Даймонда-Блекфена: современные проблемы // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.15-18.
5. Влахов А., Олтер Б., Буханан Г., Фридман М. и др. Регистр больных анемией Даймонда-Блекфена // Гематология

и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.31.

6. Гематология: Новейший справочник / Под ред. К.М. Абдулкадырова. – М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. – С.327-340.

7. Марш Д. Новые представления о патогенезе анемии Фанкони // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3. – С.29-30.

8. Самочатова Е.В., Потапова Ю.Е., Масчан А.А., Стобецкий В.И. Анемия Фанкони: демографическая и клиническая характеристика по данным регистра НИИ детской гематологии МЗ РФ // Гематология и трансфузиология. – 1998. – №3 – С.30.

**Информация об авторах:** 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, ИГМУ, кафедра госпитальной терапии, тел. (3952)-402926, e-mail: Irkutsk.silin@mail.ru, Силин Александр Павлович – к.м.н., ассистент; Петрова Любовь Михайловна – врач-гематолог ГУЗ ИОКБ; Лыскова Вера Александровна – врач-гематолог.

© АНТИПОВА О.В., КАЛЯГИН А.Н., СТОЙКО А.С., ЧЕРНЫХ С.Ю., ГРИГОРЬЕВА Т.В., СТЕЛЬМАХ Ю.Л., БАТЫГОВА М.Я. – 2011  
УДК: 616-003.821-07

## ПРИМЕНЕНИЕ РИТУКСИМАБА У БОЛЬНОЙ С ВТОРИЧНЫМ АМИЛОИДОЗОМ

Ольга Валентиновна Антипова<sup>1</sup>, Алексей Николаевич Калягин<sup>1,2</sup>, Анна Сергеевна Стойко<sup>1</sup>, Светлана Юрьевна Черных<sup>1</sup>, Татьяна Васильевна Григорьевна<sup>1</sup>, Юлиана Леонидовна Стельмах<sup>1</sup>, Марианна Яхьяевна Батыгова<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Клиническая больница №1 г. Иркутска, гл. врач – Л.А. Павлюк, ревматологическое отделение, зав. – О.В. Антипова,

<sup>2</sup>Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра пропедевтики внутренних болезней, зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Горяев)

**Резюме.** Вторичный амилоидоз является частым осложнением длительно текущих воспалительных заболеваний, в том числе и воспалительных заболеваний суставов (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и др.). Представлено клиническое наблюдение применения анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб) в лечении больного ревматоидным артритом. Отмечено, что данная терапия не вызывает ухудшения функции почек в течение года наблюдения.

**Ключевые слова:** вторичный амилоидоз, ревматоидный артрит, терапия, ритуксимаб.

## APPLICATION RITUXIMAB AT THE PATIENT WITH SECONDARY AMILOIDOS

O.V. Antipova<sup>1</sup>, A.N. Kalyagin<sup>1,2</sup>, A.S. Stojko<sup>1</sup>, S.Y. Chernikh<sup>1</sup>, T.V. Grigorieva<sup>1</sup>, Y.L. Stelmakh<sup>1</sup>, M.Y. Batygova<sup>1</sup>

**Summary.** Secondary amyloidosis is frequent complication of long current inflammatory diseases, including inflammatory diseases of joints (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, etc.). Clinical supervision of application is presented to anti-B-therapies (rituximab) in treatment of sick rheumatoid arthritis. It is noticed that the given therapy doesn't cause deterioration of function of kidneys within a year of supervision.

**Key words:** secondary amyloidosis, rheumatoid arthritis, therapy, rituximab.

Ревматоидный артрит (РА) – это аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов [2].

В патогенезе РА особое внимание привлечено к фактору некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), который рассматривается как основной цитокин, определяющий развитие синовиального воспаления и остеокласт-опосредованной костной деструкции при артритах. Однако, несмотря на высокую эффективность от применения ингибиторов ФНО- $\alpha$ , от 20-40% больных становятся «рефрактерными» к терапии. Это связано с тем, что РА весьма гетерогенное с точки зрения патогенетических механизмов заболевания и гиперпродукция ФНО- $\alpha$  является не единственным механизмом воспаления и тканевой деструкции при этом заболевании. Среди разнообразных иммунных нарушений, лежащих в основе развития РА (а также других аутоиммунных ревматических заболеваний), изучение дефектов В-клеточной регуляции вызывает особый интерес. В-лимфоциты клетки иммунной системы, участвующие в развитии и поддержании адаптивного иммунитета, образуются из гемопоэтических предшественников в костном мозге в течение всей жизни человека, участвуют в поддержании иммунологической толерантности к собственным антигенам (аутоантигенам). Дефекты В-клеточной толерантности приводят к синтезу аутоантител, которые, активируя эффекторные звенья иммунного ответа, индуцируют развитие воспаления и деструкцию тканей организма человека. Однако значение В-клеток в развитии аутоиммунных заболеваний не исчерпывается только синтезом «патогенных» аутоантител. Установлено что В-клетки (как и Т-клетки), участвуют в регуляции иммунного ответа как в норме, так на фоне иммуновоспалительных процессов. Кроме того, по данным клинических и эпидемиологических исследований, у больных с аутоиммунными ревматическими заболеваниями наблюдается увеличение риска развития В-клеточных не-ходжкинских лимфом. Все это вместе взятое делает В-клетки перспективными терапевтическими «мишенями» при аутоиммунных заболеваниях [2].

Наиболее частой причиной поражения почек при РА считают вторичный амилоидоз (реактивный, связанный с воспалением, АА-амилоидоз), характерный для больных с большой длительностью заболевания (7-10 лет и более) при высокой активности процесса [1,2,4]. Нефротический синдром при РА почти всегда связан с амилоидозом почек.

Амилоидоз при РА считают одной из основных причин летального исхода. Образование амилоидных фибрилл при этом заболевании связано с хроническим воспалением и бывает результатом отложения в тканях системного сывороточного амилоидного белка А (SAA – serum amyloid A protein). SAA, как и С-реактивный белок, считают белком острой фазы воспаления. Синтез SAA происходит в печени под влиянием провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 и ФНО- $\alpha$ , а его концентрация увеличивается на фоне воспаления. Однако гиперпродукция SAA – необходимое, но не достаточное для развития амилоидоза [2,4].

Учитывая, что в патогенезе РА важным звеном является нарушение функциональной активности В-клеточного звена иммунитета, что проявляется повышенной продукцией аутоантител и развитием других аутоиммунных реакций, в последние годы для лечения РА применяются анти-В-клеточные препараты, одним из которых является ритуксимаб – химерное моноклональное антитело к CD20 антигену В-лимфоцитов. Препарат отличается высокой эффективностью в отношении ключевых проявлений болезни, связанных с активным воспалительным процессом – артритами, утренней скованностью, существенно улучшает качество жизни [3].

Однако неизвестно, как влияет применение препарата на функцию почек при вторичном амилоидозе. У нас имеется

годовое клиническое наблюдение одной пациентки, получавшей терапию ритуксимабом при РА на фоне подтвержденного гистологически вторичного амилоидоза с высокой протеинурией (нефротический синдром).

*Больная О., 63 лет. Из анамнеза известно, что страдает РА 21 год, в дебюте заболевания имели место артриты лучезапястных суставов, с постепенным развитием полиартрита. Из базисного лечения принимала тауредон на протяжении 2-х лет, на фоне чего длительная ремиссия в течение 6 лет. В возрасте 52 лет обострение заболевания: полиартрит, высокая лабораторная активность. Некоторое время проводилась системная программная пульс-терапия метилпреднизолоном и метотрексатом. В дальнейшем регулярно получала базисную терапию метотрексатом в дозе 7,5-12,5 мг/нед. В связи с неэффективностью традиционной терапии, в возрасте 60 лет было назначено лечение блокатором ФНО- $\alpha$  инфликсимабом с хорошим эффектом. Проведено 7 инфузий препарата, однако дальнейшее введение было прекращено в связи с развившейся инфузионной реакцией во время 7-й инфузии. В возрасте 61 года развилось резкое ухудшение состояния: обострение суставного синдрома, лабораторная активность (СОЭ до 60 мм/ч, высокий уровень С-реактивного белка), в анализах мочи стойкая протеинурия с постепенным нарастанием (от 0,9 до 3,25 г/л, суточный белок 5,12 г). У больной заподозрен амилоидоз почек.*

Для снижения активности РА дополнительно к метотрексату был назначен циклоспорин А в дозе 200 мг/сутки, который в последующем был отменен в связи с непереносимостью (дерматит). После коллегиального обсуждения на консилиуме ревматологов, принимая во внимание тяжелое течение заболевания, длительное и стойкое повышение параметров воспалительной активности, недостаточного эффекта от применения метотрексата, циклоспорина А и невозможность терапии инфликсимабом, больной назначена терапия ритуксимабом по 1000 мг внутривенно. В настоящее время больная получает препарат более 1,5 лет. На фоне его приема существенно уменьшились артриты, утренняя скованность, снизился уровень С-реактивного белка и несколько уменьшился индекс DAS28 (исходно 5,6, на фоне лечения 4,7-4,8).

В 62 года (уже на фоне терапии ритуксимабом) у больной впервые зафиксирована гиперазотемия (креатинин 160 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 30,2 мл/мин), протеинурия на уровне 3 г/сутки, анемия легкой степени (Hb 103 г/л, Эр.  $3,4 \times 10^{12}$ /л), вскоре была проведена нефробиопсия и при морфологическом исследовании диагностирован амилоидоз почек.

Факт гиперазотемии был зафиксирован при обследовании перед проведением повторного курса введения препарата (применяется по 2 инфузии по 1000 мг в течение 2-х недель с интервалом в 6 месяцев), это не помешало нам провести ещё два курса ритуксимаба. В динамике отмечается стабильный уровень креатинина (140-124 мкмоль/л), стабильные показатели скорости клубочковой фильтрации (32,1-38,3 мл/мин), уровень протеинурии колеблется от 4 до 0,7 г/сутки, гемоглобин – 94-117 г/л, эритроцитов –  $2,6-3,6 \times 10^{12}$ /л. Мы не склонны связывать выявление факта повышения креатинина на фоне терапии ритуксимабом с применением препарата, т.к. тщательного мониторинга азотемии не велось, а уровень протеинурии был все время высоким.

Таким образом, наблюдение за больной с РА и вторичным амилоидозом почек на его фоне позволяет отметить возможность и перспективность применения ритуксимаба у данной категории больных. Можно предположить, что за счёт выраженного противовоспалительного эффекта ритуксимаб сдерживает прогрессирование не только РА, но и вторичного амилоидоза почек на протяжении более чем 1 года наблюдения за больной. Требуется дальнейший сбор данных по оценке перспективности применения ритуксимаба.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Л.Н., Калягин А.Н., Злобина Т.И. и др. Ревматические маски первичного амилоидоза // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 36. №1. – С.91-93.
2. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

3. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите: 2010 // Научно-практическая ревматология. – 2010. – №4 (прил. 1). – С.10-40.
4. Складина М.В., Калягин А.Н., Щербаков Г.И., Зимина И.А. Амилоидоз в практике врача-ревматолога // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 86. №3. – С.150-152.

**Информация об авторах:** 664046, Иркутск, ул. Байкальская, 118, тел. (3952) 224819, e-mail: rheumkonf@bk.ru, Антипова Ольга Валентиновна – заведующая ревматологическим отделением; Стойко Анна Сергеевна – врач-ревматолог; Батыгова Мария Яхьяевна – врач-ревматолог; Григорьева Татьяна Васильевна – врач-ревматолог; Черных Светлана Юрьевна – врач-ревматолог; Стельмах Юлия Леонидовна – врач-ревматолог; Калягин Алексей Николаевич – доцент, д.м.н.

© ГОЛУБ И.Е., ПИНСКИЙ С.Б., КОЛБАСЕЕВА О.В., ИВАНКОВА Е.Н. – 2011  
УДК: 616-089.5-036.82

## АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ НА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

*Игорь Ефимович Голуб, Семён Борисович Пинский, Ольга Владимировна Колбасеева,  
Екатерина Николаевна Иванкова*

(Иркутский государственный медицинский университет, ректор – д.м.н., проф. И.В. Малов, кафедра анестезиологии и реаниматологии, зав. – д.м.н., проф. И.Е. Голуб, кафедра общей хирургии с курсом урологии, зав. – д.м.н., проф. В.А. Белобородов)

**Резюме.** В статье представлены результаты хирургического лечения 69 больных, оперированных по поводу зоба. Предлагается новый подход к стресс-протекторной периоперационной терапии. Показана эффективность анестезиологического пособия с включением кетопрофена, микродоз кетамина и цитофлавина и преимущества данного метода по сравнению со стандартной методикой общей анестезии.

**Ключевые слова:** анестезия, щитовидная железа, зоб, цитофлавин.

## ANESTHESIOLOGICAL MANAGEMENT IN THE THYROID GLAND SURGERY

*I.E. Golub, S.B. Pinsky, O.V. Kolbaseeva, E.N. Ivankova  
(Irkutsk State Medical University)*

**Summary.** The results of surgical treatment of 69 patients operated on goiter are presented. It is suggested a new approach to stress-protective perioperative therapy. It is shown the efficacy of anesthesia with ketoprofen, ketamine micro-doses and cytoflavin and advantage of this approach comparing with standard general anesthesia.

**Key words:** anesthesia, thyroid gland, goiter, cytoflavin.

Важнейшей задачей в хирургической эндокринологии является лечение заболеваний щитовидной железы, которые остаются самой распространённой эндокринной патологией [7].

Ежегодно в России производится более 40 тысяч операций по поводу различной патологии щитовидной железы [2]. При хирургическом лечении больных с заболеваниями щитовидной железы особое значение имеет выбор метода обезболивания, обеспечивающего гладкое течение периоперационного периода [6]. Высокий риск интра- и послеоперационных осложнений, связанный с анатомическими особенностями области оперативного вмешательства, обосновывает актуальность проблемы оптимизации анестезиологического пособия при операциях на щитовидной железе [3].

Долгое время хирурги считали местную анестезию наилучшим способом обезболивания при операциях на щитовидной железе [1]. Однако этот метод сопровождается большим количеством осложнений: нарушениями гемодинамики, сердечного ритма, острой дыхательной недостаточностью [5,8].

В хирургии щитовидной железы широкое применение получил эндотрахеальный наркоз [6]. Фармакологические средства, применяемые дополнительно для избирательного воздействия на различные органы и стресс-лимитирующие системы, позволяют предупреждать нежелательные вегетативные и нейроэндокринные реакции организма на хирургическую травму [9].

В современной практической анестезиологии большое внимание уделяется блокаде патологической импульсации, возникающей под влиянием хирургической травмы, в афферентном и центральном звеньях нервной системы [4]. При выборе анестетики для поддержания анестезии при заболеваниях щитовидной железы руководствуются особенностями психологического типа и соматического статуса больных, характером влияния заболевания на систему кровообращения и функциональное состояние паренхиматозных органов, квалификацией анестезиолога [6].

Анестезиология пока не знает идеальных и универсаль-

ных решений проблемы защиты больного от хирургической агрессии. Наиболее обоснованным является мультимодальный подход, который подразумевает многоуровневую, многоцелевую антиноцицепцию, при которой максимум эффекта (за счёт синергизма или суммации действия) сочетается с минимумом побочных проявлений [10,11].

Оптимизация предоперационной подготовки и интраоперационного обезболивания позволяет улучшить результаты хирургического лечения больных с заболеваниями щитовидной железы на современном этапе развития эндокринной хирургии.

Цель работы: оценка адекватности предоперационной подготовки и вариантов анестезиологического обеспечения при операциях на щитовидной железе.

## Материалы и методы

Были выполнены операции 69 больным по поводу заболеваний щитовидной железы: узловой (многоузловой) эутиреоидный коллоидный зоб; узловой (многоузловой) токсический зоб; диффузный токсический зоб. Средний возраст больных составил 48,6±14 лет. Мужчин было 8 (11,6%), женщин – 61 (88,4%) больных. Длительность анамнеза по основному заболеванию 4,3±2,0 года.

В зависимости от проводимой анестезии больные были разделены на три группы методом случайной выборки. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии, продолжительности и виду операции. Риск анестезии оценивали по шкале ASA: I – 13 больных, II – 49, III – 7. Сопутствующая патология: артериальная гипертензия (30), ожирение (12), сахарный диабет 2 типа (7), ишемическая болезнь сердца (8), миома матки (9), хронический пиелонефрит (9), хронический холецистит (4). Были выполнены следующие операции: тиреоидэктомия (14), гемитиреоидэктомия (33), гемитиреоидэктомия с удалением перешейки (9), предельно субтотальная резекция щитовидной железы (12), расширенная истмусэктомия (1). Средняя