

УДК 616.152.72-07-085.272.2.036-053.2

**ЭНДОГЕННЫЙ ЛАКТОФЕРРИН В ОЦЕНКЕ ФЕРРОКИНЕТИКИ  
У ДЕТЕЙ С ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ**

*Н. Н. Климкович<sup>1</sup>, Г. П. Зубрицкая<sup>2</sup>, Е. И. Венская<sup>2</sup>, А. Г. Кутько<sup>2</sup>, А. С. Скоробогатова<sup>2</sup>,  
Л. М. Лукьяненко<sup>2</sup>, Л. А. Хазанова<sup>3</sup>, Д. С. Ковшун<sup>4</sup>, Т. И. Козарезова<sup>1</sup>, Е. И. Слобожанина<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Государственное учреждение образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Государственное научное учреждение  
«Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение  
«Республиканская детская больница медицинской реабилитации»  
а.г. Острошицкий городок, Минский район, Республика Беларусь

<sup>4</sup>Государственное учреждение  
«Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»  
г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** изучить концентрацию эндогенного лактоферрина у детей с ЖДС до и на фоне специфической терапии.

**Материалы и методы.** Проведен анализ клинико-лабораторных данных 31 пациента с ЖДС (24 пациента с ЖДА и 7 — с латентным дефицитом железа (ЛДЖ) в возрасте от 0 до 17 лет (медиана возраста 9,7 года) и 7 практически здоровых детей (медиана возраста 12,4 года), составивших контрольную группу. Гемограмма и биохимический анализ крови выполнялись по стандартной методике. Концентрацию эндогенного ЛФ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем для количественного определения ЛФ человека в биологических жидкостях (Elabscience) на универсальном анализаторе VICTOR2™ («Perkin Elmer», США).

**Результаты.** Проведено исследование феррокинетики и концентрации лактоферрина в сыворотке крови у детей с ЖДС. Показано, что у детей, имеющих дефицит железа в организме, возрастает концентрация ЛФ в сыворотке крови, которая имеет вариабельные значения в зависимости от возраста. Наибольшие показатели содержания сывороточного ЛФ характерны для пациентов в возрасте до трех месяцев, что связано с физиологическими механизмами адаптационного процесса гемопоэтической системы у новорожденных и грудных детей. На фоне ферротерапии концентрация ЛФ в сыворотке крови возрастает по сравнению с соответствующими показателями до начала лечения.

**Заключение.** Из полученных результатов следует, что содержание лактоферрина в сыворотке крови увеличивается при дефиците железа и на фоне ферротерапии. Полученные результаты будут использованы в дальнейшем исследовании для определения обеспеченности организма железом и прогнозировании ответа на терапию препаратами железа.

**Ключевые слова:** железодефицитные состояния, феррокинетика, лактоферрин, дети.

**Objective:** to study the concentration of endogenous lactoferrin in children with iron deficiency states before and during the treatment.

**Material and methods.** The clinical and laboratory data of 31 patients with iron deficiency states (24 patients with iron deficiency anemia and 7 with latent iron deficiency) aged 0–17 (the median age was 9.7) and 7 healthy children (the median age was 12.4) who made up the control group have been analyzed. Hemogram and biochemical blood test were done according to the standard method. The concentration of endogenous LF in the blood serum was determined by the method of enzyme immunoassay using commercial test systems for the quantitative determination of human LF in the biological fluids (Elabscience) on the universal VICTOR2™ analyzer (Perkin Elmer, USA).

**Results.** The study of ferrokinetics and LF concentration in the blood serum of the children with iron deficiency states has been performed. It has been shown that the children with iron deficiency reveal an increased LF level in the blood serum, which has variable values depending on age. The highest levels of the serum LF content are characteristic of patients under the age of three months, which is associated with the physiological mechanisms of the adaptation process of the hematopoietic system in newborns and infants. The LF concentration in the blood serum associated with ferrotherapy is increased compared to the corresponding indices before the treatment.

**Conclusion.** From the results of the study it follows that the content of LF in the blood serum increases in iron deficiency and is associated with ferrotherapy. The obtained results will be used in further research aimed at the diagnosis of iron deficiency and prediction of the response to iron therapy.

**Key words:** iron deficiency states, ferrokinetics, lactoferrin, children.

N. N. Klimkovich, G. P. Zubritskaya, E. I. Venskaya, A. G. Kutko, A. S. Skorobogatova, L. M. Lukyanenko, L. A. Khazanova, D. S. Kovshun, T. I. Kozarezova, E. I. Slobozhanina  
**Endogenous Lactoferrin in the Assessment of Ferrokinetics in Children with Iron Deficiency States**  
*Problemy Zdorov'ya i Ekologii.* 2019 Jul-Sep; Vol 61 (3): 44-50

### Введение

Значение железа для организма человека трудно переоценить. Подтверждением этому может быть не только большая его распространенность в природе, но и важная роль в сложных процессах, происходящих в живом организме. Биологическая ценность железа определяется многообразием его функций, незаменимостью другими металлами в сложных биохимических процессах, активным участием в клеточном дыхании, обеспечивающем нормальное функционирование клеток и тканей организма человека [1]. Хотя железо находится на четвертом месте по обилию элементов в земной коре, его биодоступность для организма человека очень низкая. Поэтому, несмотря на малую суточную потребность, нарушения гомеостаза железа являются одними из наиболее распространенных в мире заболеваний человека [2, 3]. Проблема железодефицитных состояний (ЖДС) давно привлекает внимание исследователей. По данным Всемирной организации здравоохранения, дефицит железа различной степени выраженности встречается почти у 4 миллиардов человек, а железодефицитная анемия (ЖДА) — примерно у 2 миллиардов. Таким образом, ЖДА является наиболее распространенным заболеванием в мире и наиболее частой среди анемий (90 %). Причем ЖДА страдают в основном дети и женщины репродуктивного возраста [4, 5].

Основными свойствами ЖДС являются их обратимость и возможность предупреждения. Для лечения и профилактики таких состояний необходимо увеличить потребление железа как за счет соблюдения соответствующей диеты, так и с помощью минеральных добавок. Однако в целом полноценная и сбалансированная по основным ингредиентам диета позволяет лишь восполнить физиологическую потребность организма в железе, но не устранить его дефицит [6]. Целью терапии ЖДС является не только устранение дефицита железа, но и восстановление его запасов в организме. Это возможно только при устранении причины, лежащей в основе ЖДА, и одновременном возмещении депо железа в организме. При этом восстановить запасы железа без назначения лекарственных препаратов железа невозможно. Однако использование препаратов железа имеет ряд недостатков и ограничений, связанных, в первую очередь, с опасностью проявления токсичных свойств железа либо с проявлением негативных эффектов конкретной формы лекарственного вещества. Поэтому в современной медицине вопросы оптимизации коррекции дефицита железа являются предметом постоянных дискуссий.

Кроме дефицита железа в основе неблагоприятных эффектов анемии может лежать

комбинация таких факторов, как гипоксия, гиперволемия, нарушение окислительно-восстановительных реакций на митохондриальном уровне, белково-энергетическая недостаточность. В этом случае применение препаратов железа требует дифференциально-диагностического подхода во избежание неблагоприятных последствий. Вследствие указанных обстоятельств точная оценка феррокинетики является сложной и актуальной задачей на сегодняшний день. Однако применяющиеся в настоящее время лабораторные методы оценки дефицита железа (железо сыворотки, процент насыщения трансферрина, ферритин) не в состоянии ответить на все вышеобозначенные вопросы. Требуется дифференциальный подход к оценке феррокинетики с определением всех звеньев метаболизма железа и механизмов возникновения абсолютного и функционального дефицита железа в организме.

Перспективным направлением коррекции дефицита железа в организме может служить использование природного железосодержащего вещества лактоферрина (ЛФ). Последний является одним из важнейших компонентов иммунной системы организма, принимает участие в работе системы неспецифического гуморального иммунитета. Защитные свойства ЛФ уникальны: он обладает антибактериальной, противовирусной активностью, а также антиканцерогенным, антиаллергическим и иммуномоделирующими действиями.

Продолжительная дискуссия развернулась о роли ЛФ в гомеостазе железа. Наличие у ЛФ способности прочно связывать железо вместе с большой биодоступностью железа из грудного женского молока и высокой концентрацией в нем ЛФ позволяет сделать предположение о возможной роли ЛФ в поглощении железа в кишечнике. Кроме того, специфические рецепторы для ЛФ были найдены на поверхности слизистой тонкого кишечника человека и животных [7]. Однако результаты исследований оказались противоречивыми, подтверждая роль ЛФ как в усилении, так и в снижении скорости переноса железа в кишечнике. Современные исследования выявили участие ЛФ в связывании железа и препятствии поглощения избыточного железа в кишечнике в процессе вскармливания [7, 8]. Таким образом, исследования, посвященные изучению метаболизма железа у детей в зависимости от содержания эндогенного ЛФ, единичны и не раскрывают возможности использования этого уникального полифункционального белка как диагностического теста в практике педиатра для оптимизации ферротерапии и для профилактики ЖДС. Дифференциальный подход к оценке феррокинетики с учетом функции ЛФ

может быть использован как в процессе диагностики, так и при анализе эффективности терапии с целью выбора оптимальных режимов ее проведения.

#### **Цель работы**

Изучить концентрацию эндогенного лактоферрина у детей с ЖДС до и на фоне специфической терапии.

#### **Материалы и методы**

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 31 пациента с ЖДС (24 пациента с ЖДА и 7 — с латентным дефицитом железа (ЛДЖ) в возрасте от 0 до 17 лет (медиана возраста 9,7 года). В качестве контроля использовали образцы периферической крови 7 практически здоровых детей (медиана возраста 12,4 года). Образцы крови детей получены из ГУ «Республиканская детская больница медицинской реабилитации» и ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Забор периферической крови для исследования осуществлялся после подписания родителями пациента формы информированного согласия на участие в исследовании. Гемограмма и биохимический анализ крови выполнялись по стандартной методике в клинико-диагностических лабораториях баз выполнения исследования. Дефицит железа расценивался как латентный при уровне ферритина сыворотки (СФ) менее возрастной нормы и нормальной концентрации гемоглобина. ЖДА верифицировалась при наличии анемии любой степени тяжести по данным гемограммы и при снижении содержания ферритина.

Концентрацию эндогенного ЛФ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем для количественного определения ЛФ человека в биологических жидкостях (Elabscience). Метод основан на взаимодействии ЛФ, содержащегося в биологических жидкостях пациентов, со специфическими антителами к ЛФ человека с образованием комплекса «антиген-антитело», специально окрашенного для детекции в растворе с помощью оптической плотности (D) при длине волны 450 нм. Оптическую плотность раствора определяли на универсальном анализаторе VICTOR2™ («Perkin Elmer», США).

В статистическом анализе результаты измерений количественных переменных исследования представлены медианой и размахом медианы (мин., макс.), категориальных переменных — количеством и процентами от численности группы (n (%)). Сравнения в трех и более группах проводились по критерию Краскела-Уоллиса. Попарные сравнения групп проводились с поправкой на множественные сравнения, согласно [9]. Различия считались статистически

значимыми при  $p < 0,05$ . Расчеты выполнены в статистическом пакете R версия 3.0.1 [10].

#### **Результаты и обсуждение**

Проведенный анализ клинико-гематологических характеристик позволил определить ведущие синдромы ЖДА и ЛДЖ у обследованных пациентов. При анализе анамнестических данных у пациентов старше 5 лет выявлено, что только 26,3 % опрошенных не предъявляли никаких жалоб. Большинство детей (73,7 %) предъявляли жалобы на слабость, головную боль, вялость, сонливость днем, головокружение, снижение работоспособности, что характерно как для астенического, так и для анемического синдромов. Клинические проявления анемического синдрома и сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов обусловлены степенью тяжести анемии, наличием осложнений, связанных с основным заболеванием, и наличием коморбидной патологии.

Анемический синдром у обследованных детей имел клиническое выражение соответственно концентрации и скорости снижения гемоглобина и проявлялся бледностью кожных покровов и слизистых, повышенной утомляемостью, слабостью, сонливостью, головокружением, тахикардией, одышкой при привычной физической нагрузке. Анемический синдром при ЖДА неспецифичен. Выраженность клинических проявлений анемического синдрома при ЖДА слабо коррелирует с уровнем концентрации гемоглобина. За счет медленного прогрессирования дефицита железа в организме формируется адаптация к этому патологическому состоянию, в результате чего даже при тяжелой степени анемии сохраняется компенсированное состояние пациента. Среди обследованных детей с ЖДА такие явления прогрессирующей анемии, как гемодинамические нарушения и анемическая кома не наблюдались. У всех обследованных пациентов были выявлены клинические признаки сидеропенического синдрома: *pica chlorotica* — 29 %, деформация и повышенная ломкость ногтей — 41,9 %, сухость кожных покровов в области крупных суставов (коленные, локтевые) — 32,3 %, койлонихии — 35,4 %, сухость и ломкость волос — 45,2 %, ангулярный стоматит — 38,7 %, мышечная гипотония — 19,3 %, нарушение иммунной толерантности — 45,2 %, пастозность — 12,9 %, нарушение когнитивных функций — 32,2 %.

Морфологическая характеристика клеток эритроцитарной системы периферической крови у обследованных детей с ЖДА и ЛДЖ соответствовала микроцитарным гипохромным эритроцитам. Изучение основных количественных показателей эритроцитарной системы периферической крови показало при ЖДА

снижение концентрации гемоглобина, снижение среднего содержания гемоглобина в эритроците (МСН) и снижение среднего объема эритроцитов (МСV). Гемограмма у всех пациентов с ЛДЖ характеризовалась снижением МСН и МСV. При анализе количественного и качественного состава эритроцитарной системы периферической крови обнаружена гетерогенность клеточной популяции у пациентов с ЖДС в зависимости от возраста. Характер ЖДА у детей старше 3 месяцев соответствовал микроцитарной гипохромной анемии. В группе детей в возрасте до 3 месяцев характеристики анемии не всегда соответствовали микроцитарной гипохромной, что является классическими признаками ЖДА. У детей с дефицитом железа в возрасте до 3 месяцев в 60 % случаев анемия носила характер нормохромной и нормоцитарной. Такое «несоответствие» классической морфологической картины ЖДА связано с особенностями эритроцитов новорожденных. Количество ретикулоцитов не имело статистически значимых различий по отношению к контролю. Однако у 38,7 % детей с дефицитом железа отмечалось снижение степени созревания ретикулоцитов, что может быть связано с нарушением процессов гемоглинообразования и развитием анемии.

В нашем исследовании оценка феррокинетики проведена всем пациентам с ЖДС и здо-

ровым детям контрольной группы. Анализ метаболизма железа позволил выявить в группах детей с ЖДА и ЛДЖ снижение содержания СФ, железа и повышение количества трансферрина (ТФ) в сыворотке крови, что подтверждает железодефицитный характер анемии. Однако средние показатели СФ в группе детей с ЖДА оказались выше аналогичного показателя у детей с ЛДЖ. Это обусловлено наличием в группе ЖДА большего процента пациентов раннего возраста (1–2 месяца), которые имели более высокие значения ферритина в связи с физиологическими возрастными особенностями. Этот факт указывает на необходимость выделения групп детей по возрасту. Анализ показателей феррокинетики в группе пациентов с ЖДА в возрасте 1–17 лет ( $n = 19$ ) показал значительное снижение СЖ (8,5 (3,0; 20) ммоль/л) и СФ (4,5 (2,3; 9,2) нг/мл) по сравнению с контролем (28,0 (21,0; 44,1) ммоль/л и 32,9 (17,0; 66,0) нг/мл соответственно).

В результате исследования концентрации ЛФ в сыворотке крови обследованных детей установлено повышение данного показателя в группе детей с дефицитом железа (1202,6 (630; 1840) нг/мл) по отношению к контролю (602,4 (520; 700) нг/мл),  $p = 0,03$ . При этом отмечалась вариабельность концентрации ЛФ в группах детей в зависимости не от вида дефицита железа, а от возраста (рисунок 1).

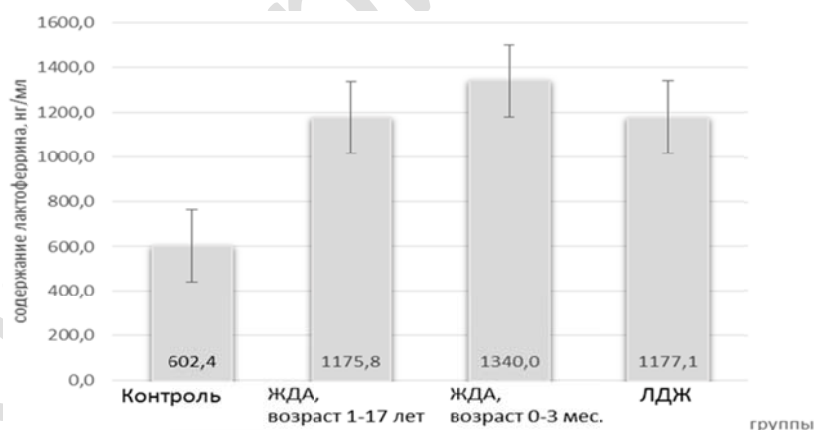
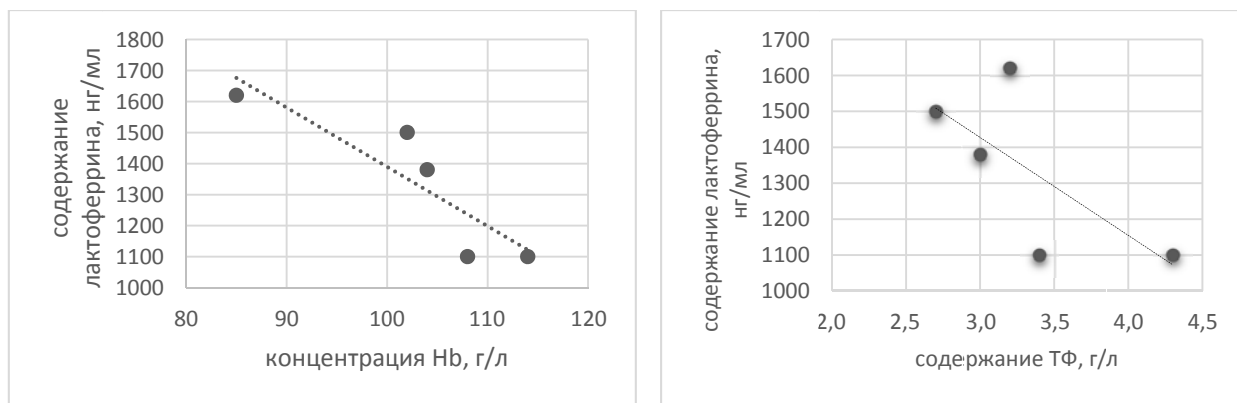


Рисунок 1 — Концентрация лактоферрина в сыворотке крови детей с дефицитом железа и контрольной группы

Тот факт, что концентрация ЛФ в группах детей 1–17 лет с ЖДА (1175,8 (630; 1520) нг/мл) и ЛДЖ (1177,1 (900; 1840) нг/мл) практически идентична, указывает на возможную зависимость данного показателя от содержания железа в организме, но не от концентрации гемоглобина. ЛФ представляет собой белок, близкий по молекулярной массе, трехмерной структуре и железосвязывающим свойствам к ТФ. ЛФ на 59 % гомологичен ТФ и является промежуточным звеном для передачи железа в клетки [11].

Поэтому повышение концентрации ЛФ в сыворотке крови при ЖДС может быть объяснено высокой потребностью в данном биоэлементе и готовностью организма его принимать.

Максимально высокое содержание ЛФ в сыворотке крови установлено у пациентов в возрасте 0–3 месяца и составило 1340 (1100; 1620) нг/мл, что выше по сравнению с группой ЖДА в возрасте 1–17 (1175,8 (630; 1520) нг/мл,  $p = 0,047$ ) лет и группой ЛДЖ (1177,1 (900; 1840) нг/мл,  $p = 0,049$ ) (рисунок 2).

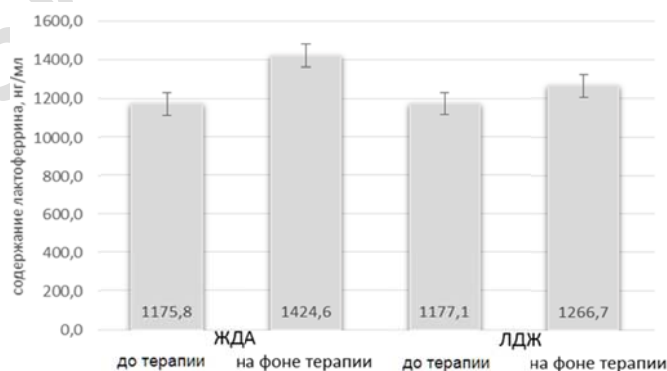


**Рисунок 2 — Взаимодействия содержания лактоферрина в сыворотке крови с концентрацией гемоглобина и содержанием трансферрина в сыворотке крови у детей с ЖДА в возрасте 0–3 месяца**

Повышенное содержание ЛФ в крови новорожденных и детей грудного возраста по сравнению с группой детей старше года, возможно, связано с высокой активностью его железотранспортной функции. В молекуле ЛФ определены 2 активных центра связывания ионов  $Fe^{3+}$ , и ЛФ может существовать в виде ненасыщенной и насыщенной форм. В течение первых трех месяцев жизни превалирует высокоактивная насыщенная железотранспортная форма ЛФ, которая рассматривается как один из важных физиологических механизмов адаптационного процесса гемопозитической системы у новорожденных и грудных детей [12]. Проведенный корреляционный анализ у детей в возрасте 023 месяца позволил выявить связь между значениями сывороточного ЛФ и показателями содержания ТФ в периферической крови, а также концентрацией гемоглобина. Отмечена умеренной силы отрицательная корреляционная связь между значениями сыворо-

точного ЛФ и содержанием ТФ в сыворотке крови ( $r = -0,70$ ,  $p < 0,02$ ), а также между значениями сывороточного ЛФ и концентрацией гемоглобина ( $r = -0,88$ ,  $p < 0,01$ ) (рисунок 2).

При анализе концентрации ЛФ в сыворотке крови детей старше года с различными формами дефицита железа на фоне ферротерапии установлено повышение данного показателя как в группе ЖДА (1424,6 (1160; 2000) нг/мл), так и в группе ЛДЖ (1266,7 (1180; 1220) нг/мл) по сравнению с соответствующими показателями до начала терапии (рисунок 3). При этом у пациентов с ЖДА степень увеличения содержания ЛФ в сыворотке крови имела более высокое значение (на 16,8 %) по сравнению с группой ЛДЖ (на 14,9 %). Возможно, это связано с более глубоким и длительным дефицитом железа в группе пациентов с ЖДА по сравнению с группой ЛДЖ, где еще сохранился гемоглобиновый фонд железа.



**Рисунок 3 — Концентрация лактоферрина в сыворотке крови детей в возрасте старше года с ЖДА и ЛДЖ на фоне ферротерапии**

Увеличение концентрации ЛФ в сыворотке крови детей с ЛДЖ на фоне ферротерапии можно объяснить его железосвязывающей функцией. При дотации железа в организм в

виде лекарственных препаратов появляется необходимость в повышении количества ЛФ как промежуточного звена доставки железа в клетки. Также есть описание такой функции

ЛФ, как участие в межклеточной кооперации фагоцитоза и процессе защиты клеточных мембран от самоперекисидации [13]. Поскольку прием препаратов железа приводит к усилению оксидантного стресса, увеличение содержания ЛФ в сыворотке крови при ферротерапии может быть связано и с его участием в процессах антиоксидантной защиты организма.

#### Заключение

Таким образом, у детей, имеющих дефицит железа в организме, возрастает концентрация ЛФ в сыворотке крови по отношению к контролю ( $p = 0,03$ ), которая имеет вариабельные значения в зависимости от возраста. Наибольшие показатели содержания сывороточного ЛФ характерны для пациентов в возрасте до 3 месяцев по сравнению с группой детей более старшего возраста ( $p = 0,047$ ), что связано с физиологическими механизмами адаптационного процесса гемопозитической системы у новорожденных и грудных детей. На фоне ферротерапии концентрация ЛФ в сыворотке крови возрастает по сравнению с соответствующими показателями до начала лечения ( $p = 0,03$ ). Полученные данные будут использованы в дальнейшем исследовании для определения обеспеченности организма железом и прогнозирования ответа на специфическую терапию ферросодержащими препаратами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia Medica*. 2012;22(3):311-28.
2. Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:109-16. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834f3140>.
3. WHO. Programme and project: WHO. Available at: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>. Accessed August 10th 2011.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R. [et al.] A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615-24.
5. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. World-wide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO; 2008. 51 p.
6. Гороховская ГН, Юн ВЛ. Железодефицитные состояния в практике терапевта. Особенности дефицита железа и профилактики железодефицитных анемий. *Мед Совет*. 2014;2:85-92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-2-85-92>.
7. Ward PP, Connely OM. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals*. 2004;17(3):203-8.
8. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62(22):2540-48.
9. Gao X, Alvo M, Chen J, Li G. Nonparametric Multiple Comparison Procedures for Unbalanced One-Way Factorial Designs. *JSPI*. 2008;138(8):2574-91. <https://doi.org/10.1016/j.jspi.2007.11.019>.
10. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2013. 2673 p.
11. Алиева АМ, Намазова-Баранова ЛС, Казюкова ТВ, Студеникин ВМ. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях. *Детские Инфекции*. 2017;1:21-7. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-21-27>.
12. Дюкаева-Безденежных СВ. Обеспеченность основными гемопозитическими компонентами детей раннего возраста при кормлении грудным молоком. *Перинатология и Педиатрия*. 2008;3:108-11.
13. Кузнецов ИА, Потиевская ВИ, Качанов ИВ, Куралева ОО. Роль лактоферрина в биологических средах человека [Элек-

тронный ресурс]. *Соврем Проблемы Науки и Образования*. 2017;(3). [ дата обращения: 2019 Авг 27]. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26522>.

#### REFERENCES

1. Tandara L, Salamunic I. Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia Medica*. 2012;22 (3):311-28.
2. Liu K, Kaffes AJ. Iron deficiency anaemia: a review of diagnosis, investigation and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:109-16. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32834f3140>.
3. WHO. Programme and project: WHO. Available at: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>. Accessed August 10th 2011.
4. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R. [et al.] A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123:615-24.
5. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M, editors. World-wide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva: WHO; 2008. 51 p.
6. Gorokhovskay GN, Yun VL. Zhelezodefitsitnyie sostoyaniya v praktike terapevta. Osobennosti defitsita zheleza i profilaktiki zhelezodefitsitnyih anemiy. *Med Sovet*. 2014;2: 85-92. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-2-85-92>. (in Russ.)
7. Ward PP, Connely OM. Lactoferrin: role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals*. 2004;17 (3):203-8.
8. Ward PP, Paz E, Conneely OM. Multifunctional roles of lactoferrin: a critical overview. *Cell Mol Life Sci*. 2005;62 (22):2540-48.
9. Gao X, Alvo M, Chen J, Li G. Nonparametric Multiple Comparison Procedures for Unbalanced One-Way Factorial Designs. *JSPI*. 2008;138(8):2574-91. <https://doi.org/10.1016/j.jspi.2007.11.019>.
10. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria; 2013. 2673 p.
11. Aliyeva AM, Namazova-Baranova LS, Kazuykova TV, Studenikin VM. Predstavleniya o metabolizme zheleza u detey v norme i pri infektsionnykh zabolevaniyah. *Detskie Infektsii*. 2017;1:21-7. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-1-21-27>. (in Russ.)
12. Dyukareva-Bezdenzhnykh SV. Obespechennost osnovnyimi gemopoeticheskimi komponentami detey rannevo vozrasta pri kormlenii grudnyim molokom. *Perinatologiya i Pediatriya*. 2008;3:108-11. (in Russ.)
13. Kuznetsov IA, Potiyevskaya VI, Kachanov IV, Kuraleva OO. Rol laktoferrina v biologicheskikh sredah cheloveka. *Sovrem Problemy Nauki i Obrazovaniia*. 2017;(3): <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26522>. (in Russ.)

#### Адрес для корреспонденции

220013, Республика Беларусь,  
г. Минск, ул. П. Бровки, 3/3  
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,  
кафедра детской онкологии и гематологии,  
Тел.: +375 17 2654209; Тел. моб.: +375 29 6341771,  
e-mail: det.hematology@mail.ru  
Климкович Наталья Николаевна

#### Сведения об авторах

Климкович Н.Н., д.м.н., доцент, зав. кафедрой детской онкологии и гематологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Зубрицкая Г.П., к.б.н., ст. н. с. лаборатории медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Венская Е.И., н. с. лаборатории медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Кутько А.Г., мл. н. с. лаборатории медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Скоробогатова А.С., к.б.н., ст. н. с. лаборатории медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Лукияненко Л.М., к.б.н., заместитель директора по научной работе ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси».

Хазанова Л.А., зав. отделением онкогематологии ГУ «Республиканская детская больница медицинской реабилитации».

Ковшун Д.С., мл. н. с. лаборатории клинической неонатологии, реабилитации новорожденных и детей первого года жизни ГУ «РНПЦ «Мать и дитя»».

Козарезова Т.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры детской онкологии и гематологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Слобожанина Е.И., д.б.н., профессор, член-корр. НАН Беларуси, зав. лабораторией медицинской биофизики ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»

**Address for correspondence**

220013, The Republic of Belarus,  
Minsk, 3/3, Brovki Street,  
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,  
Department of Pediatric Oncology and Hematology  
Tel: +375 17 2654209; Tel. mob.: +375 29 6341771,  
e-mail: det.hematology@mail.ru  
Klimkovich N.N.

**Information about the authors**

Klimkovich N.N., PhD, MD, Associate Professor Head of Department of Pediatric Oncology and Hematology Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education

Zubritskaya G.P., PhD, Senior Researcher Laboratory of Medical Biophysics Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences.

Venskaya E.I., Researcher of Laboratory of Medical Biophysics Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences.

Kutko A.G., Researcher of Laboratory of Medical Biophysics Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences.

Skorobohatova A.S., PhD, Senior Researcher Laboratory of Medical Biophysics Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences

Lukyanenko L.M., PhD, Deputy Director for Science Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences.

Khazanova L.A., Head Department of Oncohematology Republican children's hospital of medical rehabilitation.

Kovshun D.S., Researcher of Laboratory of clinical neonatology, rehabilitation of newborns and children in the first year of life Republican scientific and practical center «Mother and child».

Kozarezova T.I., PhD, MD, Professor Department of Pediatric Oncology and Hematology Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education

Slobozhanina E.I., PhD, MD, Professor Head of Laboratory of Medical Biophysics Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences.

Поступила 09.07.2019

УДК 616.37-006.6-089

**ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ РЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЗА 30-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД**

*И. В. Михайлов<sup>1</sup>, В. М. Бондаренко<sup>2</sup>, В. А. Кудряшов<sup>2</sup>, С. Л. Ачинович<sup>2</sup>,  
П. Г. Киселев<sup>3</sup>, Г. Л. Грабарева<sup>2</sup>, Н. Н. Подгорный<sup>2</sup>, Г. М. Шимановский<sup>2</sup>,  
С. В. Новак<sup>2</sup>, С. В. Довидович<sup>2</sup>, А. В. Атаманенко<sup>2</sup>, А. П. Дятлов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Учреждение образования

«Гомельский государственный медицинский университет»

г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup>Учреждение

«Гомельский областной клинический онкологический диспансер»

г. Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup>Государственное учреждение

«Республиканский научно-практический центр онкологии  
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова»

г. Минск, Республика Беларусь

**Цель:** изучить динамику непосредственных и отдаленных результатов лечения резектабельного рака головки поджелудочной железы (РГПЖ) за период с 1989 по 2019 год.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 123 последовательных случаев лечения резектабельного РГПЖ. В I период (с 1989 по 2000 год) было оперировано 11 пациентов, во II период (с 2001 по 2013 год) — 72 и в III (с 2014 по 2019 год) — 40 пациентов. Проведена оценка структуры и частоты послеоперационных осложнений, 90-дневной летальности и наблюдаемой общей выживаемости методом Каплана-Мейера.

**Результаты.** Частота послеоперационных осложнений в I, II и III период составила 63,6, 48,6 и 52,5 %, летальность — 0, 5,6 и 5,0 % соответственно ( $p > 0,05$ ). Наиболее частым осложнением и причиной всех летальных исходов являлась панкреатическая фистула. Показатели 3-летней выживаемости в I, II и III период составили  $10,0 \pm 9,5$ ,  $18,5 \pm 4,7$  и  $35,3 \pm 9,6$  %, медиана выживаемости — 10, 13 и 22 месяца соответственно ( $p = 0,07$ ).

**Заключение.** Во все анализируемые периоды наблюдалась высокая частота послеоперационных осложнений при относительно невысоком уровне послеоперационной летальности. В структуре осложнений преобладала панкреатическая фистула, явившаяся причиной всех летальных исходов. В последний период наблюдалась отчетливая тенденция к улучшению отдаленных результатов лечения, что может быть связано с более активной хирургической тактикой, повышением частоты комбинированных операций с резекцией сосудов и пропорциональным снижением удельного веса паллиативных (R2) операций, стандартизацией объема лимфодиссекции, повышением частоты одноэтапных операций и увеличением удельного веса пациентов, получивших адьювантную химиотерапию.

**Ключевые слова:** рак поджелудочной железы, хирургическое лечение, панкреатодуоденальная резекция.

**Objective:** to analyze the dynamics of the immediate and long-term results of the treatment of resectable pancreatic head cancer (PHC) for the period from 1989 to 2019.

**Material and methods.** The retrospective analysis of 123 consecutive cases of the treatment of resectable PHC has been performed. During period I (from 1989 to 2000) 11 patients were operated, during period II (from 2001 to