

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени
профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Зав. каф: дмн, профессор Зуков Р.А.

Реферат

Радиойодтерапия рака щитовидной железы

Выполнила: врач-ординатор 1-го года
обучения кафедры онкологии и лучевой
терапии с курсом ПО
Карымова Н. Б.

Зав. каф. Табуринский Ф.В. /
19.11.19г.

Красноярск 2019

Содержание:

1. Определение рака щитовидной железы
2. История появления терапии радиоактивным йодом
3. Радиационная физика и биологические эффекты радиойода
4. Цели радиойодтерапии
5. Показания к радиойодтерапии рака щитовидной железы
6. Противопоказания к радиойодтерапии рака щитовидной железы
7. Подготовка к радиойодтерапии рака щитовидной железы
8. Методика проведения радиойодтерапии рака щитовидной железы
9. Нежелательные эффекты радиойотерапии
10. Контроль эффективности радиойодтерапии рака щитовидной железы
11. Вывод

Определение рака щитовидной железы

Рак щитовидной железы – злокачественная опухоль, развивающаяся из железистого эпителия щитовидной железы. (3)

Существуют пять гистологических типов карцином щитовидной железы:

1. Папиллярная (возникает из А- или В-клеток щитовидной железы)
2. Фолликулярная (возникает из А- или В-клеток щитовидной железы)
3. Медуллярная

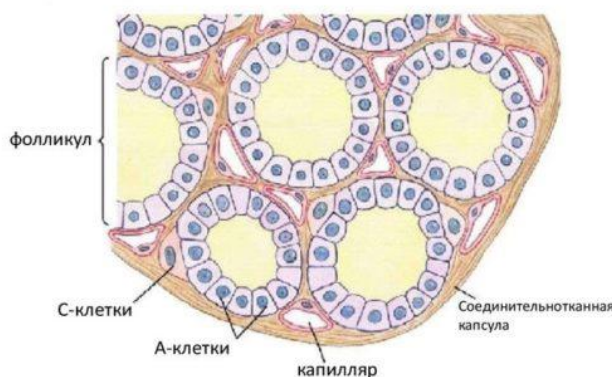
Развивается из С-клеток щитовидной железы. Наблюдается как спорадически, так и при семейном синдроме Сиппла (медуллярный РЩЖ, феохромоцитомы надпочечников, аденомы паращитовидных желез) или в составе синдромов множественной эндокринной неоплазии (MEN IА, MEN IВ). В случаях семейного медуллярного РЩЖ выявляется мутация гена RET. Опухоль имеет тенденцию к прогрессирующему росту и частому регионарному метастазированию.

4. Низкодифференцированная

Встречается довольно редко. К этой форме относят инсулярный и солидный (трабекулярный) рак щитовидной железы. Опухоли этих типов имеют свойство быстрее расти и метастазировать

5. Недифференцированная (анapластическая). Развивается из А- или В-клеток характеризуется бурным развитием первичной опухоли и генерализованным метастазированием. Встречается преимущественно в пожилом возрасте. (3, 7)

Гистологическое строение щитовидной железы



А-клетки(тироциты) – выстилают фолликулы, продуцируют гормоны Т3, Т4.

В-клетки(клетки Ашкенази-Гюртле) – присутствуют в небольшом количестве в нормальной ткани, продуцируют серотонин.

С-клетки – парафолликулярные клетки, находятся, как правило в междоликулярном пространстве.

История появления терапии радиоактивным йодом

В 1895 г. было обнаружено, что щитовидная железа (ЩЖ) содержит большое количество йода, а двадцатью годами позже было продемонстрировано экспериментально, что ЩЖ активно захватывает йод из циркулирующей крови. В 1923 г. Henry Plummer (Клиника Мейо, США) доказал эффективность назначения йода больным тиреотоксикозом после операции в целях предотвращения тиреотоксического криза. В том же 1923 г. György Hevesy разработал принципы использования радиоактивных субстанций (“трассеров”) для изучения биологических процессов, но прикладные исследования в то время были ограничены лишь природными радиоактивными изотопами. Прорыв в этой области состоялся в 1934 г., когда Enrico Fermi путем облучения α -частицами алюминиевой фольги получил 22 новых радиоактивных изотопа, среди которых были радиоактивные изотопы йода. (1)

Первый эксперимент (на кроликах) с использованием изотопа ^{128}I был выполнен в конце 1937 г. Исследования выполнялись небольшой активностью ^{128}I , период полураспада которого составляет

25 мин. Несмотря на это, результаты исследования позволили экспериментально подтвердить, что ЩЖ активно захватывает йод.(1)

Для дальнейших исследований требовались долгоживущие изотопы йода, получаемые с помощью циклотрона. Это отчасти послужило обоснованием строительства на базе МИТ нового циклотрона исключительно для медицинских целей, который начал работать с 1940 г. A. Roberts и S. Hertz изучали захват длительно живущих изотопов йода (^{130}I и ^{131}I) у пациентки с гипертиреозом и обнаружили, что ЩЖ накопила около 80% введенной активности. На циклотроне можно было нарабатывать лишь смесь радиоактивных изотопов йода: ^{130}I (период полураспада 12 ч) и примерно 10% ^{131}I (период полураспада 8 дней).

В 1941 г S. Hertz первым в мире назначил радиоактивный йод (смесь изотопов ^{130}I и ^{131}I) пациентке с болезнью Грейвса

С 1946 г. для радионуклидной терапии стало возможно получение чистого ^{131}I

Первое клиническое применение радиоактивного йода для диагностики и лечения дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) связано с именем Samuel Seidlin, заведующего отделом эндокринологии в Montefiore Hospital (Нью-Йорк, США).

В 1951 г. ^{131}I получил одобрение FDA (управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) для лечения заболеваний ЩЖ. (1)



Радиационная физика и биологические эффекты радиойода

Фактически, в настоящее время наиболее востребованы три радиоизотопа йода и используются в медицине: ^{123}I для *in vivo* и ^{125}I для *in vitro* диагностических процедур и ^{131}I для терапевтических целей.

Использование радиоактивных изотопов йода в качестве меченых атомов основано на том, что, отличаясь по физическим свойствам от природного элемента, они полностью соответствуют ему по химическим свойствам и участвуют в обменных процессах так же, как стабильный йод.

Испускаемые I-131 гамма-кванты и бета-частицы позволяют с помощью радиометрических приборов точно проследить путь радиоактивного йода в организме и определить его содержание в различных органах и системах, а также моче, слюне и других выделениях. С 1946 года I-131 стал применяться при лечении карцином щитовидной железы. (2)

Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы основана на механизме активного транспорта I-131 из крови посредством Na-I-симпортер в фолликулярный эпителий щитовидной железы, накоплении его в фолликулах в связанном с тиреоглобулином виде и секреции с эффективным периодом полувыведения в несколько дней. Благодаря способности клеток щитовидной железы и высокодифференцированных опухолей и их метастазов избирательно поглощать йод, концентрация I-131 в этих тканях оказывается во много раз больше концентрации в крови. Разрушающее действие I-131 вызывают бета-частицы, которые обладают небольшой длиной пробега в тканях. 90 % энергии распада бета-частиц в ткани поглощается в пределах 12 мм. Таким образом, разрушающее действие радиоактивного йода ограничивается тканью, которая активно его накапливает. Близлежащие ткани остаются практически не поврежденными. Гамма-кванты, испускаемые I-131, не оказывают заметного биологического действия (из-за своей высокой проникающей способности), но позволяют следить за местопребыванием и количеством радиойода в организме. Накопившийся в тканях I-131 вызывает ионизацию молекул клеток, продукцию большого количества свободных радикалов или короткоживущих токсических ядов, способных повредить жизненно важные биологические структуры, такие как ДНК и ферменты. Все эти события приводят к задержке деления или гибели клеток щитовидной железы и/или опухоли. (2)

Применение радиоактивного йода обосновано:

- избирательным накоплением йода клетками высокодифференцированных опухолей щитовидной железы;
- возможностью достижения высокой поглощенной дозы в очаге накопления при минимальном повреждающем действии на окружающие ткани;
- отсутствием осложнений, обратимостью побочных реакций при введении лечебных активностей. (8)

Основными целями радиойодтерапии являются:

- Разрушение остаточной тиреоидной ткани и опухоли, при невозможности удалить их оперативным путем.
- Удаление субстрата, синтезирующего тиреоглобулин, определение которого в дальнейшем наблюдении позволяет корректно использовать его содержание в сыворотке крови в качестве опухолевого маркера.
- Обнаружение и последующая терапия метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, в том числе не выявляемых при рентгенографии.
- Необходимый первый шаг в лечении рака щитовидной железы - тотальное или околототальное хирургическое удаление щитовидной железы, выполняемое квалифицированным хирургом. (8)

Показания к радиойодтерапии рака щитовидной железы

- Обнаружение и последующая терапия метастазов дифференцированного рака щитовидной железы, в том числе не выявляемых при рентгенографии.
- Разрушение остаточной тиреоидной ткани и опухоли, при невозможности удалить их оперативным путем;
- Полное удаление опухоли, но высокий риск рецидива или смертности: опухоль прорастает капсулу ЩЖ (стадия T3 или T4) или метастазы в лимфоузлы шеи
- Послеоперационная терапия радиоактивным йодом (радиойодаблация) рекомендована пациентам с дифференцированным раком ЩЖ высокой и умеренной группы клинического риска (3, 2)

Вопрос о применении радиойодтерапии (РИТ) при раке ЩЖ решается в зависимости степени послеоперационного риска рецидива заболевания, стратификация которого ЩЖ основана на рекомендациях Американской тиреодологической ассоциации 2009 г. в модификации 2015 г. (4)

К группе низкого риска рецидива папиллярного рака относят следующие случаи*:

- макроскопически вся опухолевая ткань удалена, локорегионарные и отдаленные метастазы, экстраклеточная и сосудистая инвазия отсутствуют, первая сцинтиграфия всего тела (СВТ) с ¹³¹I метастатические очаги не обнаруживает, гистологический вариант является неагрессивным;
- метастазы в регионарные лимфоузлы отсутствуют (cN0, c — клиническая классификация) или поражено не более 5 лимфоузлов (pN1, p — патологоанатомическая классификация), размеры метастазов не превышают 0,2 см в наибольшем измерении (микрометастазы);
- папиллярная микрокарцинома является интратиреоидной (унифокальной или мультифокальной), в этих случаях мутации BRAFV600E считаются прогностически не значимыми.

Группа промежуточного риска включает:

- интратиреоидный папиллярный рак менее 4 см в диаметре при наличии мутации BRAFV600E;
- поражение более 5 лимфоузлов (cN1 или pN1), метастазы имеют размер до 3 см в наибольшем измерении (макрометастазы);
- микроскопическая экстраклеточная инвазия;
- папиллярный рак с сосудистой инвазией;
- мультифокальная папиллярная микрокарцинома с микроскопической экстраклеточной инвазией и мутацией BRAFV600E;
- наличие метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод по данным первой СВТ с ¹³¹I.

К группе высокого риска рецидива папиллярного рака относят следующие варианты:

- резидуальная опухоль;
- опухоль в сочетании с мутацией TERT*±BRAF;
- поражение лимфоузлов pN1 с любым метастатическим узлом более 3 см в наибольшем измерении;
- макроскопическая экстраклеточная инвазия;
- доказанные отдаленные метастазы;
- высокая концентрация ТГ, характерная для отдаленных метастазов.

Радиоактивный йод применяется в случае промежуточного или высокого риска рецидива рака ЩЖ после радикальной тиреоидэктомии, что уменьшает вероятность прогрессирования заболевания и увеличивает выживаемость. (4)

Нет показаний для РЙТ (низкий риск рецидива или летальности от РЩЖ):

- полноценная операция
- благоприятный гистологический вариант
- однофокусная опухоль ≤ 1 см, N0, M0
- отсутствие экстрагистеоидной инвазии
- низкий риск рецидива рака ЩЖ (9)

Противопоказания к РЙТ:

- Беременность и период кормления грудью;
- Общее тяжелое состояние больного, обусловленное тяжестью основного или сопутствующего заболевания;
- Выраженные нарушения функции сердечно-сосудистой системы, печени, почек, острая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. (9)

Подготовка к радиойодтерапии рака щитовидной железы

Перед лечением радиоактивным йодом проводится обследование, включающее:

- диагностическое сканирование с I^{131} для определения расположения, объема и функциональной активности оставшейся ткани щитовидной железы (при накоплении в остатках ткани щитовидной железы более 20% от введенной диагностической активности через 24 часа необходимо решать вопрос о повторной операции);
- ультразвуковое исследование области шеи (брюшной полости и других органов по показаниям);
- общий и биохимический анализ крови, определение ТТГ, свободного Т4, тиреоглобулина (ТГ), антител к ТГ;
- рентгенография или компьютерная томография легких (костей скелета по показаниям) (4)

С целью подготовки к РЙТ рекомендуется отменить левотироксин натрия за 4 недели до процедуры (у детей – за 3 недели), альтернативой является введение рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ)***, что позволяет обследовать и лечить пациента с использованием радиоiodа, не отменяя левотироксин натрия.

А также следует придерживаться йод-ограниченной диеты в течение как минимум 2 недель, в течение 3 месяцев избегать КТ с йод-содержащими контрастами.

Минимальный уровень ТТГ для проведения РЙТ – выше 30 мЕд/л. (3)

Отказ от гормональных препаратов приведет организм в состояние гипотиреоза с типичными симптомами усталости, депрессии, запоров и другими. А безйодовая диета перед радиойодтерапией вызовет острый недостаток йода в организме, чтобы поглощение терапевтической дозы было наиболее успешным. (7)

Принципы диеты перед радиойодтерапией (7)

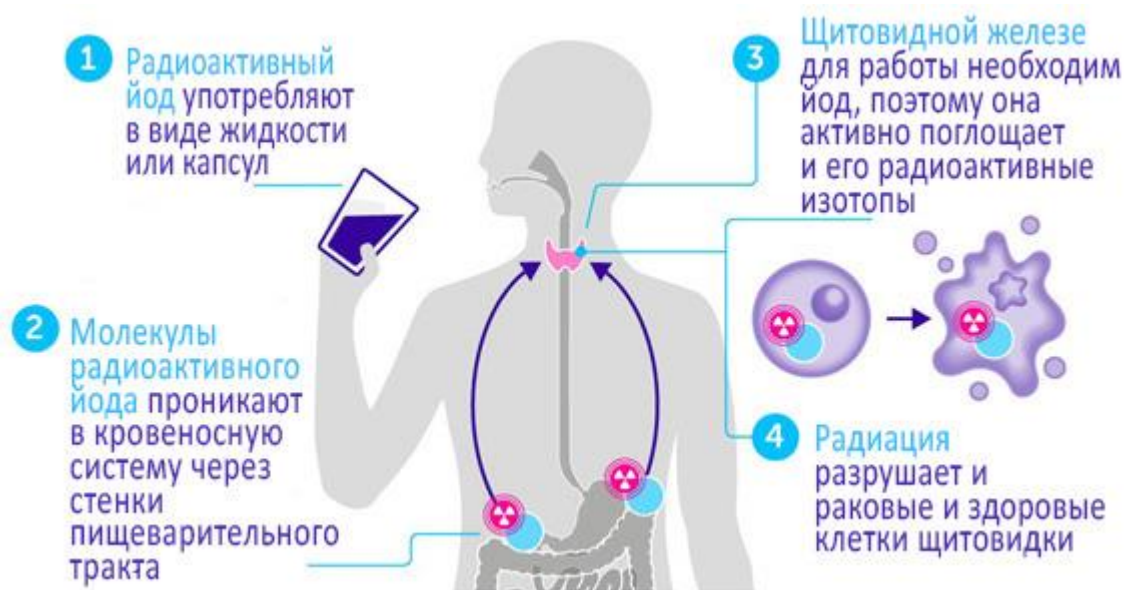
Тип продуктов	Продукты с низким содержанием йода (разрешено)	Продукты с высоким содержанием йода (запрещено)
Мясо и рыба	Говядина, свинина, телятина, курица, индейка, баранина	Рыба и любые морепродукты, сосиски, колбасы, ветчина, пельмени, фарш
Молочные продукты и яйца	Яичный белок, Кокосовое, миндальное молоко, сухое молоко из растительного сырья	Сыр, творог, молоко, сметана, сливки, яичный желток
Крупы	Макароны, кус-кус, кукурузная, манная, овсяная, пшеничная мука	Рис
Овощи	Белая фасоль, оливки, все в замороженном виде	Зеленые салаты, укроп, петрушка, виды капусты, шпинат
Фрукты	Яблоки, груши, абрикосы, персики, сливы	Фейхоа, хурма, ревень
Сладости и напитки	Мед, черный чай, морс, цикорий	Какао, кофе растворимый, зеленый чай

Методика проведения радиойодтерапии рака щитовидной железы

Первый курс РИТ проводится через 3–6 недель после тиреоидэктомии.

Радиойод в виде водного раствора натрия йодида ($\text{NaI}^{131}\text{-I}$) или в капсуле принимается внутрь, после чего пациента помещают на «закрытый режим» в специализированную палату, из которой воздух и канализационные стоки подвергаются дезактивации. Ежедневно проводится радиометрия тела. При снижении мощности дозы до уровня, установленного нормами радиационной безопасности больной принимает душ и переодевается в чистую одежду, после чего проводится компьютерная сцинтиграфия всего тела, позволяющая определить распределение и выявить очаги патологического накопления. Эффективность радиойодтерапии зависит от величины поглощенной дозы в очагах накопления. Абляция остаточной тиреоидной ткани достигается при поглощенной дозе около 300 Гр. Успешное разрушение метастазов дифференцированного рака щитовидной железы отмечается при дозах 80-140 Гр. Не наблюдается эффекта при поглощенной дозе менее 35 Гр. Повторное введение $\text{Na-}^{131}\text{I}$ с интервалом 36 месяцев проводится при выявлении очагов гиперфиксации радиойода до их полного исчезновения. (4)

Диапазон рекомендованных активностей при проведении послеоперационной РИТ колеблется от 30 до 100 мКи в зависимости от включения пациента в группу послеоперационной стратификации риска рецидива. При последующих сеансах РИТ лечебная активность ^{131}I рекомендуется в диапазоне от 100 до 200 мКи, в редких случаях может достигать 300 мКи. При активностях более 120 мКи рекомендуется проводить биодозиметрию с целью предотвращения и контроля избыточной лучевой нагрузки на кровь и костный мозг (3)



В отношении сроков планирования детей после проведения лечения радиоактивным йодом существуют следующие рекомендации: для мужчин — через 2–3 месяца, для женщин — через 6-12 месяцев. (7)

Нежелательные эффекты радиойотерапии

Наиболее часто встречающиеся нежелательные симптомы после получения лечебной дозы радиоактивного йода следующие:

- Отек и боль в области, где была щитовидная железа. Это явление можно объяснить разрушением остаточной ткани щитовидной железы.
- Тошнота и рвота могут появиться через несколько часов или несколько дней после получения лечебной дозы радиоактивного йода.
- Воспаление слюнных желез (сиалоаденит).
- Синдром сухого рта (ксеростомия). Возникновение сухости во рту после лечения радиоактивным йодом связано с уменьшением выработки слюны.
- Изменение вкуса
- Конъюнктивит, воспаление слезной железы
- Гипопаратиреоз
- Если представить, что у пациента есть метастазы рака щитовидной железы в легкие, то при многократном назначении высоких доз радиоактивного йода может возникнуть разной степени фиброз легких (7)

Контроль эффективности радиойодтерапии рака щитовидной железы

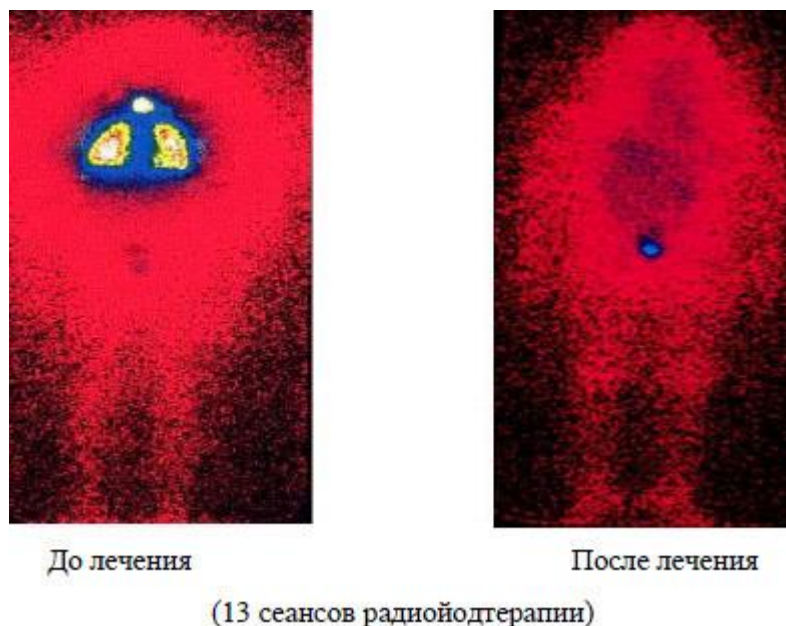
Эффективность радиойодаблации зависит от активности поглощения I^{131} тиреоцитами, которая в свою очередь определяется уровнем тиреотропного гормона (ТТГ).

Для оценки накопления радиофармпрепарата проводится сцинтиграфия всего тела с I^{131} в дозе от 2–5 (для определения остаточной ткани после тиреоидэктомии) до 10 мКи (для выявления отдаленных метастазов). (6)

РИТ проводят в случае высокого захвата препарата опухолью, применяя 30 мКи в группе промежуточного риска и от 30 до 150 мКи в группе высокого риска. Отдаленные метастазы в легкие поддаются лечению радиойодом, однако с увеличением размеров метастатических очагов эффективность РИТ снижается.

Наблюдение за пациентом в динамике нацелено на раннее выявление рецидива или прогрессирования заболевания (метастазирования). Через 2–3 месяца после первичного лечения анализируется тиреоидный статус (ТТГ, свободные фракции тироксина и трийодтиронина) для оценки адекватности заместительной терапии левотироксином натрия. Спустя 6–12 месяцев для подтверждения ремиссии проводится осмотр, УЗИ, компьютерная томография (КТ) по показаниям, СБТ, анализ крови на ТГ на фоне стимуляции (отмена левотироксина за 4 недели до анализа или введение рчТТГ) и антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ). (4)

Результаты радиойодтерапии (^{131}I) папиллярного рака щитовидной железы с метастазами в легкие (больной 10 лет, сцинтиграфия всего тела).(5)



Ведение пациента после лечения подразумевает динамическую стратификацию риска, согласно которой выделяют четыре основные группы в зависимости от результатов лечения.

I. Биохимическая ремиссия:

- УЗИ, СБТ, КТ не выявляют патологических очагов;
- нестимулированный ТГ — менее 0,2 нг/мл;
- стимулированный ТГ — менее 1,0 нг/мл.
- В этой группе пациентов вероятность рецидива составляет 1–4%.

II. Биохимический рецидив:

- УЗИ, СБТ, КТ не выявляют патологических очагов;
- нестимулированный ТГ — более 1,0 нг/мл;
- стимулированный ТГ — более 10 нг/мл;
- вираж антител к ТГ (АТ-ТГ).

Примерно в 30% случаев у больных этой группы биохимические показатели спонтанно снижаются, в 20 — наблюдается ремиссия после дополнительной РИТ, в 20% — структурный рецидив. В связи с этим сохранение стабильной концентрации ТГ или ее снижение позволяет в большинстве случаев ограничиваться наблюдением. При росте ТГ или вираже АТ-ТГ рекомендуется активное обследование и дополнительная РИТ. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

III. Неопределенный опухолевый статус:

- УЗИ, СБТ, КТ не выявляют патологических

- очагов или результаты являются неспецифичными;
- нестимулированный ТГ — от 0,2 до 1,0 нг/мл;
- стимулированный ТГ — от 1,0 до 10,0 нг/мл;
- титр АТ-ТГ стабильный или снижается.

Вероятность структурного рецидива в этой группе несколько ниже, чем в предыдущей — 15–20% (неспецифические изменения могут быть стабильными или исчезнуть). В большинстве случаев проводится наблюдение (визуализация, ТГ) и биопсия при подозрительных изменениях. Смертность от рака ЩЖ не превышает 1%.

IV. Структурный рецидив:

- структурные или функциональные признаки опухоли при любом уровне ТГ или АТ-ТГ.

Примерно у 50–60% пациентов этой группы опухоль персистирует, несмотря на дополнительное лечение. Смертность от рака ЩЖ при регионарных метастазах составляет 11%, при отдаленных — 50%.

Степень риска заболевания определяет выбор режима терапии тиреоидными гормонами:

- заместительной терапии, направленной на коррекцию гипотиреоза, целевой уровень ТТГ — 0,5–2,0 мЕд/л;
- супрессивной терапии, подавляющей ТТГ-зависимый рост остаточных опухолевых клеток, ТТГ менее 0,1 мЕд/л, свободный тироксин — не превышает верхнюю границу нормы;
- мягкой супрессии, ТТГ в пределах 0,1–0,5 мЕд/л.

Супрессивная терапия проводится в группе высокого риска и структурного рецидива (за исключением пациентов с фибрилляцией предсердий, которым рекомендуется мягкая супрессия), а также в группе промежуточного риска, биохимического рецидива и неопределенного опухолевого статуса (за исключением случаев тахикардии и периода менопаузы, когда рекомендуется мягкая супрессия, а также лиц старше 60 лет, пациентов с фибрилляцией предсердий и остеопорозом, которым рекомендуется заместительная терапия). (4)

Вывод

Таким образом, радиоiodтерапия играет ключевую роль в комбинированном лечении дифференцированного рака щитовидной железы, она показана пациентам с отдаленными метастазами и потенциально высоким риском рецидива опухоли. РИТ позволяет повысить 5- и 10-летнюю выживаемость пациентов до 98%. Применение радиоiodтерапии возможно только после тотального или околототального удаления щитовидной железы, регионарных метастазов дифференцированного рака щитовидной железы через 34 недели, и/или после отмены тироксина за 3 недели или трийодтиронина — за 2 недели до лечения. Активное накопление радиоiodа обеспечивается правильной подготовкой и позволяет разрушить остаточную тиреоидную ткань, очаги опухоли и метастазы, неудаленные оперативным путем. (4)

Список литературы

1. «История появления терапии радиоактивным йодом» Румянцев П.О.1 , Коренев С.В., журнал «Клиническая и экспериментальная тиреоидология» 2015 г
<https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-terapii-radioaktivnym-yodom>
2. Учебник «Радионуклидная терапия» / Гарбузов П.И., Крылов В.В. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Клинические рекомендации МЗРФ «Рак щитовидной железы» 2018 г.
4. Л.М. Фархутдинова, Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия «Радиойодтерапия папиллярного рака щитовидной железы, осложненная лучевым миелитом. Клинический случай», Архивъ внутренней медицины • № 3 • 2018
<https://cyberleninka.ru/article/n/radiyodterapiya-papillyarnogo-raka-schitovidnoy-zhelezy-oslozhnennaya-luchevym-mielitom-klinicheskiy-sluchay/viewer>
5. «Радионуклидные методы лечения на современном этапе»
А.Ф. Цыб, академик РАМН, профессор, ГУ – Медицинский радиологический научный центр РАМН, Журнал ONCOLOGY.RU 2010
http://www.oncology.ru/specialist/journal_oncology/archive/0408/045/
6. Значение посттерапевтической скintiграфии всего тела при радиойодаблации у больных ДРЩЖ, данные ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» Васильева Е. Б., гелиашвили Т. М., Важенин А. В. РОПР, 2017
<https://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/rar/17/prez/T-8-16.pdf>
7. «Рак щитовидной железы», пособие для пациентов, В.А.Макарьин, Москва 2016 г
http://endoinfo.ru/upload/iblock/25e/rakshchitovidnoyzelezy_makarin-v.a..pdf
8. Радиойодтерапия заболеваний щитовидной железы А.С., Паршина В.А., 2018
<https://elibrary.ru/item.asp?id=32444491>
9. «Лечение дифференцированного рака щитовидной железы: состояние проблемы», В.Э. Ванушко, А.Ю. Цуркан,
Клиническая и экспериментальная тиреоидология, 2010, том 6, №2
<https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-differentsirovannogo-raka-schitovidnoy-zhelezy-sostoyanie-problemy>