

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 32

**2'2017**

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

*«Научно-исследовательский институт кардиологии» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор –  
Р.С. Карпов, академик РАН**

**Заместители главного редактора –  
Ю.Б. Лишманов, чл.-корр. РАН  
С.В. Попов, академик РАН**

Ф.В. Алябьев, профессор  
С.А. Афанасьев, профессор  
Ю.Ю. Вечерский, профессор  
А.В. Врублевский, д.м.н.  
А.А. Гарганеева, профессор  
Н.П. Гарганеева, профессор  
А.В. Евтушенко, д.м.н.  
И.А. Ковалев, профессор  
Л.Н. Маслов, профессор  
М.А. Медведев, академик РАН  
С.А. Некрылов, профессор  
В.В. Поддубный, профессор  
А.Н. Репин, профессор  
В.В. Рябов, д.м.н.  
И.А. Трубачева, д.м.н.  
В.В. Удут, профессор

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.И. Афтанас (Новосибирск, Россия)  
И.П. Артюхов (Красноярск, Россия)  
Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)  
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)  
В.В. Гафаров (Новосибирск, Россия)  
Э.О. Гимрих (Майнц, Германия)  
И. Жанг (Шицзячжуань, Китай)  
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия)  
Франтишек Колар (Прага, Чешская Республика)  
С.И. Колесников (Иркутск, Россия)  
С.И. Кононов (Омск, Россия)  
В.А. Кузнецов (Тюмень, Россия)  
Нэвин Нанда (Бирмингем, США)  
Фаусто Пинто (Лиссабон, Португалия)  
В.П. Пузырев (Томск, Россия)  
В.А. Труфакин (Новосибирск, Россия)  
Ричард Уильямс (Лондон, Великобритания)  
С.Ф. Фоминых (Томск, Россия)  
Е.Л. Чойнзонов (Томск, Россия)  
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)  
Ян Янушек (Прага, Чешская Республика)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).  
Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2015 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Дата выхода в свет 15.08.2017 г.  
Цена – свободная.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ  
Тел./факс (3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:  
[http://sttonline.com/smj\\_o.html](http://sttonline.com/smj_o.html)

# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

S C I E N T I F I C - P R A C T I C A L R E V I E W E D J O U R N A L

VOL. 32

2'2017

## FOUNDER AND PUBLISHER:

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research  
Medical Center, Russian Academy of Sciences*

## EDITORIAL STAFF

**Editor-in-Chief –  
R.S. Karpov, academician of RAS**

**Deputy Editor-in-Chief –  
Yu.B. Lishmanov,  
corresponding member of RAS  
S.V. Popov, academician of RAS**

F.V. Alyabyev, Prof.  
S.A. Afanasiev, Prof.  
Yu.Yu. Vechersky, Prof.  
A.V. Vrublevsky, M.D.  
A.A. Garganeyeva, Prof.  
N.P. Garganeyeva, Prof.  
A.V. Evtushenko, M.D.  
I.A. Kovalev, Prof.  
L.N. Maslov, Prof.  
M.A. Medvedev, academician of RAS  
S.A. Nekrylov, Prof.  
V.V. Poddubny, Prof.  
A.N. Repin, Prof.  
V.V. Ryabov, M.D.  
I.A. Trubacheva, M.D.  
V.V. Udut, Prof.

## EDITORIAL COUNCIL

L.I. Aftanas (Novosibirsk, Russia)  
I.P. Artyukhov (Krasnoyarsk, Russia)  
L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia)  
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)  
V.V. Gafarov (Novosibirsk, Russia)  
E.O. Himmrich (Mainz, Germany)  
Yi Zhang (Shi Jiazhuang City, China)  
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)  
Frantisek Kolar (Prague, Czech Republic)  
S.I. Kolesnikov (Irkutsk, Russia)  
S.I. Kononov (Omsk, Russia)  
V.A. Kuznetsov (Tyumen, Russia)  
N.C. Nanda (Birmingham, USA)  
F.J. Pinto (Lisbon, Portugal)  
V.P. Puzyrev (Tomsk, Russia)  
V.A. Trufakin (Novosibirsk, Russia)  
R. J.C. Williams (London, United Kingdom)  
S.F. Fominykh (Tomsk, Russia)  
E.L. Choinzonov (Tomsk, Russia)  
E.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)  
Jan Janousek (Prague, Czech Republic)

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (ROSKOMNADZOR). PI №FS77-42013, September, 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2015) for publication of investigations' results.

Date of issue 15.08.2017.  
Free price.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС  
Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Electronic version and archive of the Journal are available at:  
[http://sttonline.com/smj\\_o.html](http://sttonline.com/smj_o.html)

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

<b>От редакции</b>	<b>6</b>	<b>Editorial</b>
<b>От редактора выпуска</b>	<b>7</b>	<b>From the Editor of Issue</b>
<b>КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>CLINICAL INVESTIGATIONS</b>
<b>Бабаева Т.Н., Маринкин И.О., Серегина О.Б., Мезит Е.В.</b>	<b>8</b>	<b>Babaeva T.N., Marinkin I.O., Seregyna O.B., Mezit E.V.</b>
Структура нарушений обмена железа у больных лимфомами в дебюте заболевания и в динамике терапии		Types of iron metabolism disorder in newly diagnosed lymphoma's patients and during chemotherapy
<b>Березина О.В., Пospelова Т.И., Филипенко М.Л., Воропаева Е.Н., Овчинников В.С.</b>	<b>14</b>	<b>Berezina O.V., Pospelova T.I., Filipenko M.L., Voropaeva E.N., Ovchinnikov V.S.</b>
Поиск молекулярно-генетических предикторов развития агрессивных лимфом		Searching for molecular-genetic predictors of aggressive lymphomas
<b>Воропаева Е.Н., Пospelова Т.И., Воевода М.И., Маринкин И.О., Максимов В.Н., Агеева Т.А., Березина О.В., Колесникова М.А.</b>	<b>18</b>	<b>Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I., Marinkin I.O., Maksimov V.N., Ageeva T.A., Berezina O.V., Kolesnikova M.A.</b>
Аллельный дисбаланс в гене <i>TP53</i> у пациентов с диффузной В-крупноклеточной лимфомой – носителей <i>RS78378222</i>		Allelic imbalance in the <i>TP53</i> gene in patients with diffuse large B-cell lymphoma carriers <i>RS78378222</i>
<b>Давыдкин И.Л., Хайретдинов Р.К., Данилова О.Е., Кривова С.П., Степанова Т.Ю., Агафонова О.В., Берман Ю.О.</b>	<b>22</b>	<b>Davydkin I.L., Khairtdinov R.K., Danilova O.E., Krivova S.P., Stepanova T.Y., Agafonova O.V., Berman J.O.</b>
Нейтропения на фоне ВИЧ-инфекции: значение и методы коррекции		Neutropenia in patients with HIV infection: implications and methods of correction
<b>Загоскина Т.П., Зотина Е.Н., Шардаков В.И., Крюкова М.Г.</b>	<b>26</b>	<b>Zagoskina T.P., Zotina E.N., Shardakov V.I., Kryukova M.G.</b>
Клиническое значение сывороточной тимидинкиназы при хроническом лимфолейкозе		Clinical significance of serum thymidine kinase in chronic lymphocytic leukemia
<b>Лямкина А.С., Пospelова Т.И., Маслова Л.М., Нечунаева И.Н., Колесникова М.А., Мезит Е.В.</b>	<b>31</b>	<b>Iyamkina A.S., Pospelova T.I., Maslova L.M., Nechunaeva I.N., Kolesnikova M.A., Mezit E.V.</b>
Сегодняшний день в терапии хронического миелолейкоза: результаты и сложности		Today in the treatment of chronic myeloid leukemia: results and difficulty
<b>Лямкина А.С., Аутеншлюс А.И., Мирошников П.Н., Дубровин А.В.</b>	<b>36</b>	<b>Iyamkina A.S., Autenshlyus A.I., Miroshnikov P.N., Dubrovin A.V.</b>
Эффективность применения дженериков иматиниба у больных хроническим миелолейкозом		Efficacy of application of generic imatinib in patients with chronic myeloid leukemia
<b>Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Грицаев С.В., Капустин С.И., Бессмельцев С.С.</b>	<b>41</b>	<b>Ryakova L.P., Aleksanyan L.R., Gritsaev S.V., Kapustin S.I., Bessmeltsev S.S.</b>
Состояние окислительно-антиокислительной системы у больных множественной миеломой при аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток		The state of oxidant-antioxidant system in patients with multiple myeloma during the autologous transplantation of hematopoietic stem cells

- Дробышев В.А., Захария О.И.** 45 **Drobyshev V.A., Zakhariya O.I.**  
Динамическая электронейростимуляция в коррекции  
биохимических показателей и качества жизни у  
больных множественной миеломой  
Dynamic electroneurostimulation in the correction  
of biochemical parameters and quality of life  
in patients with multiple myeloma
- Косинова М.В., Третяков С.В.** 48 **Kosinova M.V., Tretykov S.V.**  
Структурно-функциональная характеристика левых  
отделов сердца у больных гемофилией  
Structural and functional features  
of the left ventricle in patients with hemophilia
- Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Зуева М.А.** 52 **Zyubina L.Yu., Panacheva L.A., Shpagina L.A., Zueva M.A.**  
Отдаленные гематологические синдромы у больных  
с профессиональными заболеваниями от воздействия  
вредных гематотропных факторов  
Distant hematological syndromes of the patients  
with occupational diseases from exposure to harmful  
hematotropic factors

#### В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А.** 56 **Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gritsenko T.A.**  
Цитопротективная терапия при патологии  
пищеварительного тракта у больных  
с гемобластозами, получающих полихимиотерапию  
Cytoprotective therapy in pathology of the digestive  
tract in patients with hematological malignancies,  
chemotherapy receiving
- Шамаева Г.В., Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Агакишиев М.М.** 59 **Shamaeva G.V., Kovynev I.B., Nechunaeva I.N., Maslova L.M., Agakishiev M.M.**  
Проблема дифференциального диагноза  
злокачественных лимфом и IgG4-ассоциированного  
заболевания с поражением лимфоузлов  
Differential diagnosis problems of malignant  
lymphoma and IgG4-related diseases  
with lymph node involvement

#### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ковынев И.Б., Пospelова Т.И., Тарновский Р.В., Таирова С.А., Агакишиев М.М., Мишенин А.В., Шамаева Г.В., Овчинников В.С., Колесникова М.А., Мезит Е.В.** 62 **Kovynev I.B., Pospelova T.I., Tarnovskiy R.V., Tairova S.A., Agakishiev M.M., Mishenin A.V., Shamaeva G.V., Ovchinnikov V.S., Kolesnikova M.A., Mezit E.V.**  
Клинико-эпидемиологическая и молекулярно-  
генетическая характеристика острых лейкозов во  
взрослой клинике Новосибирского городского  
гематологического центра  
Clinical, epidemiological and genetic  
characteristics of acute leukemias  
in adult clinic of Novosibirsk city  
Hematology Center
- Михайлов А.М., Раскин Г.А., Ругаль В.И., Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С.** 66 **Mikhailov A.M., Raskin G.A., Rugal V.I., Semenova N.Y., Bessmeltsev S.S.**  
Морфологические варианты болезни Кастлемана  
и плотность сосудистой сети в ткани  
лимфатических узлов  
Morphologic variants of Castleman's disease  
and density of vascular net in tissue  
of lymph nodes

#### ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

- Пospelова Т.И., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Ковынев И.Б., Климчук Т.В., Хальзов К.В., Маринкин И.О., Лиханов А.В., Иванинский О.И.** 70 **Pospelova T.I., Shpagina L.A., Nechunaeva I.N., Maslova L.M., Kovynev I.B., Klimchuk T.V., Khalzov K.V., Marinkin I.O., Lihanov A.V., Ivaninskiy O.I.**  
Модель функционирования гематологической  
службы г. Новосибирска  
The operation model of hematological care system  
in Novosibirsk region
- Ковынев И.Б., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М.** 76 **Kovynev I.B., Nechunaeva I.N., Maslova L.M.**  
Проблема оценки качества оказания медицинской  
помощи в области гематологии и онкогематологии  
The quality assessment problem of medical care  
in the field of hematology and oncohematology

#### HELP TO PHYSICIAN

#### LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

#### SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

<b>Моор Ю.В., Хальзов К.В., Иванчей О.С., Чернявский Д.Б.</b> Изучение структуры донорского контингента и мотивации к регулярному безвозмездному донорству у доноров Новосибирского центра крови	81	<b>Moor Y.V., Khalzov K.V., Ivanchey O.S., Chernyavskiy D.B.</b> The study of the structure of the donor's contingent and motivation to regular unpaid donations from donors in Novosibirsk Blood Center	
<b>Хальзов К.В., Моор Ю.В., Пospelova Т.И., Гребенюк А.А., Иванчей О.С.</b> Оценка эффективности деятельности службы крови Новосибирской области в современных условиях	85	<b>Khalzov K.V., Moor Y.V., Pospelova T.I., Grebenyuk A.A., Ivanchey O.S.</b> Assessing the effectiveness of the blood service Novosibirsk region in modern conditions	
<b>ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ</b>		<b>HISTORY OF MEDICINE</b>	
<b>Т.И. Пospelova, И.Б. Ковынев, Л.А. Шпагина, Г.С. Солдатова, Л.Ю. Зюбина</b> Лосева Мария Ильинична – создатель Новосибирской школы гематологов	89	<b>T.I. Pospelova, I.B. Kovynev, L.A. Shpagina, G.S. Soldatova, L.Yu. Zyubina</b> Loseva Maria Ilinichna – founder of the Novosibirsk school of hematologists	
<b>К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ</b>		<b>INFORMATION FOR AUTHORS</b>	
	92		



## ОТ РЕДАКЦИИ

Глубокоуважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию второй номер журнала «Сибирский медицинский журнал» за 2017 год. Этот выпуск у нас получился экспериментальным. На его страницах размещены тематические материалы, представленные сообществом сибирских гематологов под руководством профессора Татьяны Ивановны Поспеловой, проректора по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженного врача РФ, которая и выступила научным редактором номера, взяв на себя ответственность за качество отобранных в него публикаций.

Редколлегия журнала последний раз практиковала тематические выпуски в 2011 году и не планировала возвращаться к подобному формату в ближайшее время. Однако в данном случае мы сделали исключение, пойдя навстречу профессиональному сообществу специалистов, предоставив им страницы журнала в качестве площадки для обсуждения результатов оригинальных исследований, взаимодействия и обмена практическим опытом научных сотрудников и врачей, которые трудятся на непростом поприще современной гематологии и онкогематологии. Мы всегда стремимся создавать условия для непрерыв-

ного обновления и пополнения профессиональных знаний наших читателей и авторов, а также быть постоянным источником современной информации для специалистов. Именно поэтому мы приняли решение о тематическом выпуске.

Каким получился этот номер судить вам, дорогие читатели. Будем очень благодарны вам за обратную связь, замечания, суждения и конструктивные предложения.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P.S. Karпов'.

*С уважением,  
главный редактор,  
научный руководитель  
Научно-исследовательского института  
кардиологии,  
Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук,  
академик РАН  
P.C. Карпов*





## ОТ РЕДАКТОРА ВЫПУСКА

Гематология – динамично развивающаяся современная медицинская наука, впитывающая в себя самые последние достижения мирового естествознания. Усилиями научного гематологического сообщества практическая гематология и онкогематология в последние годы осуществили настоящий революционный прорыв в разработке и создании эффективных лечебно-диагностических технологий. Специальность приобрела целый арсенал новых молекулярно-генетических методов ранней диагностики заболеваний крови, средств программной терапии гемобластозов, новых противоопухолевых препаратов, действие которых связано с конкретными молекулярно-биологическими свойствами опухоли. Лекарственные препараты нового поколения разработаны на основе фундаментальных исследований по изучению механизмов злокачественной трансформации кроветворных клеток человека, направлены на конкретные генетические или биохимические мишени в опухолевой клетке.

Основу данного номера журнала составили научные работы сибирских гематологов, а также сотрудников федеральных гематологических учреждений и ведущих специалистов региональных центров России. Большинство исследований было представлено в виде докладов на VIII Всероссийской конференции “Фундаментальные и прикладные исследования в гематологии”, которая прошла в Новосибирске 25–26 ноября 2016 года и явилась площадкой взаимодействия и обмена опытом врачей, представителей клинической медицины, академической и университетской науки.

В настоящее время спектр научных интересов специалистов, работающих в области гематологии, охватывает все основные направления современной гематологии. Наиболее приоритетными из них являются исследования, направленные на изучение молекулярно-генетических и иммунологических механизмов опухолевой прогрессии при злокачественных заболеваниях крови, что позволяет гематологам участвовать в кооперативных медицинских исследовательских проектах европейского и мирового уровня, обеспечивая, тем самым, овладение высокими медицинскими технологиями в области гематологии и внедрение их в практику отечественной медицины.

Новосибирские гематологи работают в тесной кооперации с институтами СО РАН. Совместными усилиями врачей и ученых формируется техническая база для генетической и молекулярно-биологической диагностики рака крови, запущены пилотные научно-исследовательские проекты, результаты которых получили высокую оценку научной общественности России.

Авторы публикаций надеются, что представленный материал будет полезен практикующим врачам и научным сотрудникам в их повседневной работе на благо наших пациентов.

*Заведующая кафедрой терапии, гематологии  
и трансфузиологии Новосибирского медицинского  
университета, д.м.н., профессор  
Т.И. Постелова*

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.15; 615.38

### СТРУКТУРА НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ЛИМФОМАМИ В ДЕБЮТЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И В ДИНАМИКЕ ТЕРАПИИ

Т.Н. Бабаева<sup>1,2</sup>, И.О. Маринкин<sup>1</sup>, О.Б. Серегина<sup>1</sup>, Е.В. Мезит<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск

E-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru

### TYPES OF IRON METABOLISM DISORDER IN NEWLY DIAGNOSED LYMPHOMA'S PATIENTS AND DURING CHEMOTHERAPY

T.N. Babaeva<sup>1,2</sup>, I.O. Marinkin<sup>1</sup>, O.B. Seregyna<sup>1</sup>, E.V. Mezit<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> City Novosibirsk Municipal Hospital No. 2

Нарушения обмена железа, проявляющиеся в виде развития дефицитной анемии или формирования избытка железа, способны модифицировать риск развития злокачественных новообразований и более агрессивный их клинический фенотип. В контексте изучения связи патологии обмена железа и канцерогенеза было обследовано 98 пациентов со злокачественными лимфомами. Структура нарушений обмена железа в обследуемой группе в дебюте заболевания была представлена несколькими вариантами: опухолеассоциированным повышением уровня ферритина – в 32,6% случаев, анемией хронических заболеваний – в 41,8% наблюдений, латентным дефицитом железа – в 14,2% и железodefицитной анемией в 2,1% случаев. В процессе химиотерапии было отмечено изменение структуры нарушений феррокинетики за счет прироста доли лиц с анемией, индуцированной полихимиотерапией до 38,8%, тогда как другие варианты нарушения обмена железа встречались с меньшей частотой (анемия хронических заболеваний – в 18,38% случаев, опухолеассоциированное повышение уровня ферритина – в 18,4% и латентный дефицит железа в 10,2% наблюдений).

**Ключевые слова:** анемия, анемия хронических заболеваний, лимфома, феррокинетика, ферритин, гиперферритинемия, варианты нарушений обмена железа, абсолютный дефицит железа, функциональный дефицит железа.

The iron metabolism disorders, such as iron deficiency anemia or iron overload, can modify the risk of malignancy and promote development more aggressive phenotypes of cancer. To investigate the association between iron metabolism and carcinogenesis we have examined 98 patients suffered from non-Hodgkin's lymphoma. The different types of iron metabolism disorders in newly diagnosed patients are described: 32.6% of patients have cancer-associated high serum ferritin level, 41.7% – the anemia of chronic disease, 14.2% – latent iron deficiency and 2.1% – iron deficiency anemia. During chemotherapy the iron metabolism types' distribution has been changed due to the fraction of patients with chemotherapy-induced anemia (38.8%) has appeared, whereas other types of iron metabolism disorders have been observed less frequently (18.38% of patients have the anemia of chronic disease, 18.4% – cancer-associated high serum ferritin level and 10.2% of patients have latent iron deficiency).

**Key words:** anemia, anemia of chronic disease, lymphoma, iron metabolism, ferritin, giperferritinemiya, types of iron metabolism disorders, absolute iron deficiency, functional iron deficiency.

#### Введение

Нарушения обмена железа – один из наиболее распространенных вариантов патологии в популяции. Наиболее часто изменение метаболизма железа проявляется

течением анемии, которая может быть изолированным нарушением, а может и сопровождать течение опухолевого, инфекционно-воспалительного или аутоиммунного заболевания. Частота анемического синдрома как ос-



ложнения широко варьирует и может достигать от 30 до 90% в зависимости от заболевания и вариантов сопутствующего ему лечения [9].

Известно, что для злокачественных новообразований характерно сочетание двух и более патогенетических механизмов в развитии анемии, таких как перераспределение железа, абсолютный дефицит железа, гемолиз, недостаточность костномозгового кроветворения при метастазировании. Различные нарушения метаболизма железа наиболее актуальны для гематологических нозологий, не имеющих первичной костномозговой локализации, тогда как при острых лейкозах, миелодиспластических синдромах анемия зачастую выступает в качестве самостоятельного синдрома заболевания [16].

Отрицательные эффекты анемии и гипоксии на течение опухолевого заболевания известны: усиление инвазивного метастатического и ангиогенного потенциала, повышение клональной гетерогенности опухоли и снижение возможностей восстановления клеточного повреждения, усиление клеточной пролиферации и нарушение фармакодинамики химиотерапевтических агентов [1]. Все эти эффекты связаны и с дефицитом железа – абсолютным или функциональным. С другой стороны, увеличение пула железа также неблагоприятно. Способность приобретать и терять электроны, которая делает железо активным ферментативно, также позволяет ему принимать участие в реакциях генерации свободных радикалов, что влияет не только на липиды и белковые структуры, но также вызывает окислительное повреждение ДНК и является потенциально мутагенным фактором [15]. Реактивные радикалы кислорода и азота провоцируют эпигенетические изменения, приводя к мутациям и инактивации тумор-супрессорных генов или активации протоонкогенов, что может индуцировать бесконтрольную клеточную пролиферацию, приводя к развитию злокачественной опухоли [5, 13].

Таким образом, патология метаболизма железа является одним из аспектов канцерогенеза [14], что делает актуальным изучение структуры нарушений феррокинетики при заболеваниях системы крови.

Цель исследования: на основе изучения клинико-биохимических особенностей феррокинетики у пациентов с лимфомами выделить основные варианты нарушения обмена железа в исследуемой группе в дебюте заболевания и в динамике терапии.

## Материал и методы

В качестве основной группы пациентов с гемобластозами обследовано 98 пациентов со злокачественными лимфомами, госпитализировавшихся в специализированное отделение гематологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (Городской гематологический центр) г. Новосибирска в период 2012–2014 гг.

Средний возраст пациентов составил  $50,68 \pm 17,1$  лет, по полу распределение было следующим: 48 (49%) мужчин, 50 (51%) женщин. В анализируемой группе диагнозы В-клеточной неходжкинской злокачественной лимфомы (НХЗЛ) высокой степени злокачественности (диффузная В-крупноклеточная лимфома у 86,1% больных и лимфо-

ма зоны мантии у 13,9% лиц с НХЗЛ) был установлен у 72 (73,5%) пациентов, и у 26 (26,5%) больных диагностирована лимфома Ходжкина (ЛХ). У подавляющего большинства пациентов (77,5%) регистрировались продвинутые (III–IV) стадии заболевания. При оценке индекса IPI неблагоприятный прогноз имели 56,9% больных НХЗЛ. Те или иные симптомы опухолевой интоксикации в общей группе пациентов с лимфомами имели две трети обследованных – 66,3%.

Все пациенты, включенные в исследование, получили от 4 до 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ). В терапии НХЗЛ использовались протоколы R-СНОР, R-СНОЕР, R-ДНАР, в терапии лимфомы Ходжкина – ВЕАСОРР-14, ВЕАСОРР-21, ВЕАСОРР-escalated.

Обязательный комплекс исследований включал стандартное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, в том числе исследование показателей миелограммы, гистологическое исследование костного мозга и биоптатов лимфоузлов, иммуноморфологическое исследование, компьютерную томографию костного мозга [7]. Обследование проводилось дважды: в дебюте заболевания до начала специфической терапии и после 4–6 курсов ПХТ в период достижения частичной или полной клинико-гематологической ремиссии.

Для определения патогенетических вариантов анемического синдрома у всех пациентов исследовались показатели феррокинетики (уровень железа сыворотки (СЖ), общая и латентная железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС/ЛЖСС), коэффициент насыщения трансферрина (КНТ), уровень ферритина, гепсидина, растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), эритропоэтина сыворотки (ЭПО), содержание витамина B12 и фолиевой кислоты).

Для количественного определения гепсидина, ферритина растворимых рецепторов трансферрина (sTfR), эритропоэтина (ЭПО) в сыворотке крови использовался «сэндвич» – вариант твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Определение концентрации ферритина и sTfR выполнено при помощи наборов реагентов для количественного ИФА «Ферритин-ИФА-БЕСТ» и «Растворимый рецептор трансферрина-ИФА-БЕСТ» компании ЗАО «Вектор-Бест» (Россия, п. Кольцово). Для количественного определения биологически активной формы человеческого ЭПО в сыворотке крови применялась тест-система «Biomerica EPO ELISA» (США). Для количественного определения гепсидина-25 в сыворотке крови методом ИФА без экстракции применялась тест-система «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для оценки концентрации гепсидина сыворотки крови в качестве критерия нормативных значений были использованы данные группы контроля. На момент забора материала никто из пациентов, участвующих в исследовании, не получал терапию препаратами железа и ЭПО. Группу контроля составили 18 здоровых добровольцев, имеющих аналогичное гендерное и возрастное распределение.

При оценке количественных признаков использовались вычисления средней арифметической (M) и ее ошибки (m), использовались методы корреляционного анализа данных – коэффициент корреляции Пирсона и непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для

определения достоверности различий средних для двух выборок, имеющих нормальное распределение, применялся t-критерий Стьюдента. Для анализа независимых выборок с распределением отличным от нормального применялся критерий  $\chi^2$ , при ожидаемых значениях менее 5 – тест Фишера. Сравнение независимых малых выборок проводили с помощью теста Манна–Уитни. Для оценки различий между двумя зависимыми выборками использовался Критерий Уилкоксона. Взаимодействие между независимыми категориальными переменными оценивалось методом таблиц сопряженности, сравнительный анализ проводился также с помощью точного теста Фишера или теста  $\chi^2$ . Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Учитывая общность полученных результатов, группы пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами и лимфомой Ходжкина были объединены и оценивались совместно. Больные с характерными чертами дефицита витамина В12 и гемолиза не включались в исследование на этапе скрининга.

## Результаты и обсуждение

При анализе особенностей гемограммы больных до начала специфической терапии анемия была выявлена у 43 (43,9%) первичных больных лимфомами. При этом анемия легкой степени регистрировалась у 37 (86%) больных, средней степени у 3 (7%) пациентов и тяжелой степени также у 3 (7%) человек. Выявленные анемии носили нормохромный характер у 21 (48,8%) больных (МСН  $30,2 \pm 2,16$ ) и у 22 (51,2%) пациентов была определена гипохромная анемия (МСН  $20,4 \pm 4,54$  пг). Гиперхромная анемия не определялась ни в одном случае. Нормальные показатели гемоглобина имели 55 (56,1%) пациентов до начала терапии.

Исследование показателей обмена железа в дебюте заболевания выявило несколько характерных вариантов нарушения феррокинетики. Среди пациентов с анемией преобладающим вариантом была анемия хронических заболеваний (АХЗ), в структуре которой в 16,3% (n=5) случаев встречался вариант абсолютного дефицита железа, в 83,7% (n=36) – функционального дефицита железа. Принципиальная разница между абсолютным (истинным) или функциональным дефицитом железа состоит в том, что при абсолютном дефиците назначение препаратов железа приводит к быстрому его потреблению эритроидными клетками-предшественниками и активирует эритропоэз, что приводит к компенсации анемии. У пациентов с функциональным дефицитом железа такое назначение не будет эффективным, несмотря на то, что имеются признаки нехватки железа. Ранее считалось, что это принципиально разные состояния, но в настоящее время существуют мнения, что они часто сочетаются, т.е. наличие функционального дефицита железа не исключает наличия истинного, и наоборот [8].

В числе характерных признаков АХЗ с абсолютным дефицитом железа (n=5) было сочетание критериев АХЗ в виде тенденции к росту уровня гепсидина ( $62,4 \pm 16,2$  нг/мл,  $p < 0,001$  в сравнении с группой контроля), субнормального уровня ЭПО ( $64,12 \pm 12,34$  мЕд/мл,  $p < 0,005$ ),

присутствие нормальных запасов железа, измеренных по сывороточному ферритину ( $114,9 \pm 81,79$  нг/мл), и критериев дефицита железа. На наличие абсолютного дефицита железа указывали изменения эритроцитарных индексов (MCV  $68,14 \pm 4,8$  фл, MCH  $24,7 \pm 2,43$  пг), показателей циркулирующего пула железа: sTfR  $-7,2 \pm 6,48$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), КНТ  $-11 \pm 4,24\%$  ( $p < 0,05$ ), ОЖСС  $78,2 \pm 16,3$  мкмоль/л ( $p < 0,05$  в сравнении с контролем). Концентрация sTfR в данной подгруппе значимо отличалась от показателей контрольной группы –  $7,2 \pm 6,48$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), хотя результаты продемонстрировали значительную гетерогенность. Уровень сывороточного ферритина, прямо коррелирующий у здоровых лиц с объемом запасного внутриклеточного железа, у пациентов со злокачественными новообразованиями является одновременно острофазовым ферропротеидом и не может считаться адекватным критерием дефицита железа. Поэтому в качестве диагностически значимых показателей абсолютного дефицита железа нами использовались sTfR, КНТ, признаки гипохромии и микроцитоза (MCV, MCH), а также анамнестические данные (эвакуаторные и резорбтивные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, рецидивирующих малообъемные кровопотери). В определении варианта дефицита железа также может использоваться и уровень гепсидина. При высокой его концентрации можно предполагать, что имеется нехватка железа и эритропоэз работает в условиях его дефицита.

Анемия хронических заболеваний с вариантом функционального дефицита железа (n=36) была выявлена у больных без признаков абсолютного дефицита, но имеющих характерные для АХЗ низкое насыщение трансферрина ( $14 \pm 2,7\%$ ,  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой), повышенные уровни гепсидина ( $67,8 \pm 7,19$  нг/мл,  $p < 0,001$  в сравнении с контролем), содержание ЭПО, не соответствующее компенсаторному ( $18,18 \pm 10,15$  мЕд/мл), что отражает искаженный биологический ответ на гипоксию пациентов с АХЗ, и присутствие адекватных концентраций сывороточного ферритина, несмотря на то, что они продемонстрировали некоторую гетерогенность ( $114,9 \pm 81,79$  нг/мл).

Железодефицитная анемия (ЖДА) была диагностирована у 2 пациентов на основании наличия в анамнезе факторов, способствующих формированию железодефицитных состояний (хронический гастроэнтерит, хронический геморрой с кровотечениями в период обострения), гипохромии и микроцитоза при оценке эритроцитарных индексов (MCH  $20,7 \pm 6,21$  пг, MCV  $62,14 \pm 11,4$  фл), изменений феррокинетики: ЖС  $5,95 \pm 1,77$  мкмоль/л, ОЖСС –  $79,05 \pm 17,3$  мкмоль/л, КНТ  $-15,2 \pm 3,8\%$ , ферритин –  $9,1 \pm 2,68$  нг/мл, sTfR –  $15,7 \pm 1,39$  мкг/мл, гепсидин  $0,69 \pm 0,41$  нг/мл.

Отдельно среди пациентов с АХЗ с преобладающим вариантом функционального дефицита железа была выделена подгруппа лиц, у которых признаки АХЗ сочетались с избытком железа в дебюте заболевания (n=21) – ферритин  $652,26 \pm 131,57$  нг/мл ( $p < 0,001$ ).

В общей сложности лабораторные признаки гиперферритинемии до начала терапии продемонстрировали более половины пациентов без анемического синдрома

(58,2%, n=32). Изолированный прирост уровня ферритина сыворотки ( $652,26 \pm 131,57$  нг/мл,  $p < 0,001$  в сравнении с показателями контрольной группы), с учетом отсутствия у пациентов гемотрансфузий в анамнезе, был расценен нами в качестве опухолеассоциированного явления. Связь уровня ферритина и активности процесса подтвердило наличие прямых корреляционных связей отношений между известными биохимическими опухолевыми маркерами – ЛДГ ( $r=0,45$ ,  $p < 0,001$ ), СРБ ( $r=0,53$ ,  $p < 0,001$ ). Также была установлена связь между концентрацией ферритина сыворотки, превышающей максимальные нормальные значения ( $> 350$  нг/мл) и принадлежностью к группам высокого/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI ( $r=0,45$ ;  $p < 0,05$ ), а также наличием клинических симптомов опухолевой интоксикации ( $r=0,76$ ;  $p < 0,05$ ), (рис. 1).

У 14 пациентов с нормальным уровнем гемоглобина изменения феррокинетики расценивались как проявление латентного дефицита железа: МСН  $23,42 \pm 4,18$  пг ( $p < 0,05$ ), МСV  $70,12 \pm 5,14$  фл ( $p < 0,05$ ), СЖ  $14,55 \pm 4,3$  мкмоль/л, ОЖСС  $69,6 \pm 12,3$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ), КНТ

$12,15 \pm 7,2\%$  ( $p < 0,05$ ), ферритин  $78,7 \pm 45,13$  нг/мл, sTfR5,  $28 \pm 2,8$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ), гепсидин  $29,22 \pm 19,7$  нг/мл (рис. 2).

Следует отметить, что пациенты, включенные в исследование, кроме впервые диагностированного лимфопролиферативного заболевания, имели и различную соматическую патологию [3, 11, 12]. Это особенно характерно для НХЗЛ, где средний возраст заболеваемости лимфомами предполагает 2 и более сопутствующие нозологические формы [4]. Таким образом, закономерно преобладание в структуре анемического синдрома до начала применения химиотерапии анемии хронических заболеваний. С другой стороны, изолированная выраженная гиперферритинемия не может быть интерпретирована только как перераспределение железа при АХЗ и указывает на вклад активности опухолевого заболевания в патогенез нарушения метаболизма железа.

При обследовании пациентов в динамике противоопухолевой терапии отмечалось увеличение частоты развития анемии, однако, без углубления степени ее тяжести (табл. 1).

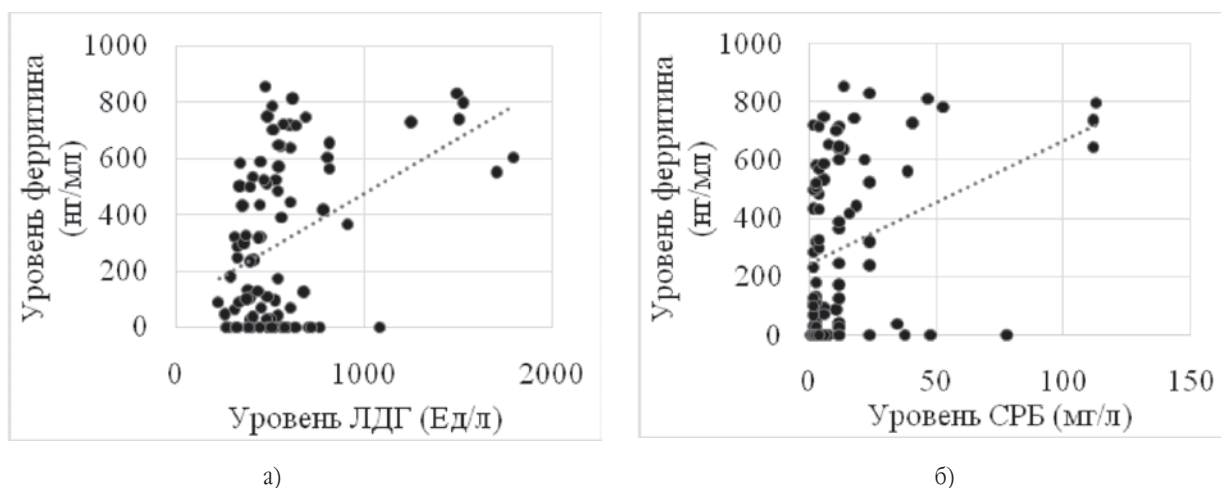


Рис. 1. Корреляционная зависимость уровня ферритина от ЛДГ (а), СРБ (б) у больных лимфомами в дебюте заболевания (n=98)

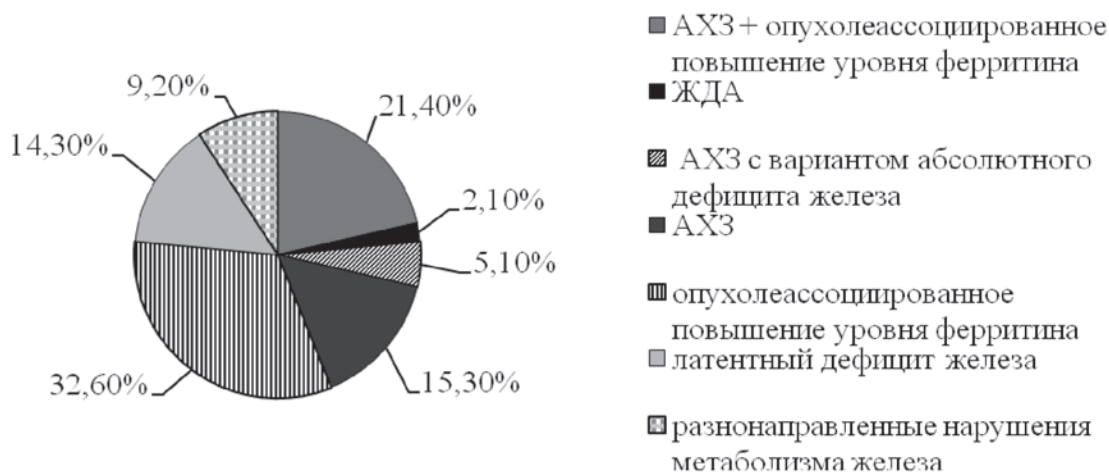


Рис. 2. Основные варианты нарушений метаболизма железа у больных лимфомами в дебюте заболевания



Пациенты обследовались повторно в период достижения частичной или полной клинико-гематологической ремиссии, что подразумевало значительное уменьшение объема опухолевой массы и суммарного воздействия провоспалительных цитокинов (таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, гамма-ИНФ), на что указывают выполненные ранее работы Н.В. Скворцовой [10], А.С. Лямкиной [6]. Доля лиц с лабораторными признаками анемии хронических заболеваний в динамике терапии уменьшилась с 41,8% (n=41) до 18,38% (n=18) (p<0,001), что подтверждает значительный вклад опухоли в генез данного нарушения обмена железа.

В то же время на фоне проводимой ПХТ выделилась группа больных (n=38) с анемией, индуцированной химиотерапией, т.е. являющейся следствием прямого миелотоксического действия химиотерапевтических агентов. Основной отличительной особенностью в данной подгруппе было вновь диагностированное ограничение эритрона при исследовании пунктата костного мозга. По данным миелограммы, до начала ПХТ сужение эритроидного ростка костного мозга было отмечено у 25,5% пациентов, тогда как после 4–6 курсов ПХТ сужение эритрона при подсчете миелограммы регистрировалось у 73,5% лиц. Данный факт, а также отсутствие других причин для

развития анемии (в том числе связанных с патологией феррокинетики), позволяет заявлять в качестве ведущей причины анемического синдрома миелотоксическое действие цитостатиков.

Среди пациентов без анемического синдрома в динамике ПХТ также была выделена подгруппа с превышением уровня ферритина (n=18) до 532,84±120,03 нг/мл в сравнении с контрольной группой. Учитывая, что пациенты данной подгруппы имели в дебюте заболевания В-симптомы, лабораторные признаки активности и не достигли полной ремиссии на момент повторного исследования показателей обмена железа, высокий ферритин оценивался нами в качестве показателя острой фазы. Сохраняющаяся опухолевая активность подтверждалась повышением уровня других маркеров системного воспаления (ЛДГ, СРБ) и наличием прямых корреляционных отношений между уровнем ферритина и ЛДГ (r=0,44, p<0,05), СРБ (r=0,42, p<0,05), принадлежностью к группам высокого/промежуточного и высокого риска в соответствии с IPI (r=0,46; p<0,05) (рис. 3).

### Выводы

Таким образом, структура нарушений обмена железа у больных злокачественными лимфомами в дебюте заболевания представлена несколькими вариантами: опухолеассоциированным повышением уровня ферритина – в 32,6% случаев, анемией хронических заболеваний – в 41,8% наблюдений, латентным дефицитом железа – в 14,2% и железodefицитной анемией в 2,1% случаев. В динамике полихимиотерапии прослеживается изменение структуры нарушений феррокинетики: отмечается тенденция к увеличению доли лиц с анемией, индуцированной полихимиотерапией (до 38,8%), и снижению частоты встречаемости других вариантов нарушений обмена железа (анемия хронических заболеваний – в 18,38% случаев, опухолеассоциированное повышение уровня ферритина – в 18,4% и латентный дефицит железа – в 10,2% наблюдений).

Варианты анемии хронических заболеваний и повышения уровня ферритина сыворотки являются преоблада-

Таблица 1

**Частота выявления и степень тяжести анемии у больных лимфомами на момент установления диагноза и в динамике противоопухолевой терапии (n=98)**

	1		2		p
	До начала ПХТ		После 6 курсов ПХТ		
	Абс. (n)	%	Абс. (n)	%	
Hb>120 г/л	55	56,1	42	42,86	
Hb 90–120 г/л	37	37,7	54	55,1	p <sub>1-2</sub> <0,05
Hb 70–90 г/л	3	3,1	1	1,02	
Hb<70 г/л	3	3,1	1	1,02	
Всего с анемией	43	34,9	56	57,1	p <sub>1-2</sub> <0,05

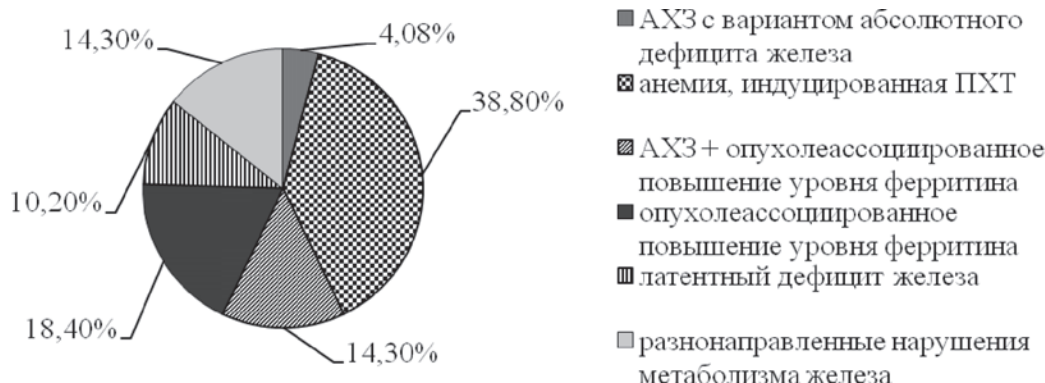


Рис. 3. Основные варианты нарушений метаболизма железа у больных лимфомами после 4–6 курсов ПХТ, на этапе клинико-гематологической ремиссии.

дающими на этапе первичной постановки диагноза у больных лимфомами. Гиперферритинемия до начала ПХТ встречается как изолированно, так и в сочетании с картиной АХЗ и обусловлена активностью опухоли, где ферритин выступает в качестве острофазового маркера. Учитывая, что ферритин не может являться адекватным критерием абсолютного дефицита железа у больных со злокачественными новообразованиями, для повышения точности лабораторной диагностики и оценки запаса железа в организме следует использовать эритроцитарные индексы и повышение уровня растворимых рецепторов трансферрина (sTfR).

При повторном обследовании группы пациентов после завершения 4–6 курсов ПХТ доля лиц с анемическим синдромом увеличивается преимущественно за счет вновь развившейся анемии легкой степени тяжести. Учитывая отсутствие зарегистрированных кровопотерь, гемолиза и значимых отклонений феррокинетики, наряду с подтвержденным сужением эритрона в миелограмме, возможно выделять анемию, индуцированную митотоксическим действием химиотерапевтических агентов, в самостоятельный вариант в структуре анемического синдрома у пациентов на фоне проводимой химиотерапии.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Карева Н.П., Лосева М.И., Ефремов А.В. и др. Нарушения антиоксидантного статуса у больных лимфомами и возможности его коррекции // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25, № 3. – С. 30–36.
- Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А. и др. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского федерального округа // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – Т. 26, № 4. – С. 175–181.
- Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. Полиорганная патология у больных гемобластомами в отдаленном периоде лечения // Терапевтический архив. – 1999. – № 7. – С. 39.
- Лямкина А.С., Поспелова Т.И., Обгольц Ю.Н. и др. Патогенез и современная терапия анемического синдрома у пожилых больных лимфопрлиферативными заболеваниями // Бюл. СО РАМН. – 2013. – Т. 33, № 1. – С. 54–60.
- Поспелова Т.И., Воевода В.И., Воропаева Е.Н. Значение конституционных полиморфизмов гена *r53* у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 56.
- Поспелова Т.И., Лямкина А.С. Анемия при лимфомах / ГОУ ВПО “Новосибирский государственный университет” Росздрава, ГУ научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН. – Новосибирск : НГМУ, 2008. – 183 с.
- Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний // Современная онкология. – 2014. – С. 6–126.
- Рукавицин О.А. Анемия хронических заболеваний: отдельные аспекты патогенеза и пути коррекции // Онкогематология. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 37–46.
- Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. – М. : Ньюдиамед, 2005. – Т. 3. – 415 с.
- Скворцова Н.В., Поспелова Т.И., Ковынев И.Б. и др. Клиническое значение некоторых цитокинов и их прогностическая роль у пациентов с неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 3. – С. 63–70.
- Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. и др. Клиническая картина, морфофункциональные параметры и функция эндотелия у пациентов с систолической ХСН разных возрастных групп // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 30–34.
- Сукманова И.А., Яхонтов Д.А., Поспелова Т.И. Метаболические нарушения и функция эндотелия при диастолической ХСН в разных возрастных группах // Журнал сердечная недостаточность. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 116–119.
- Fischer-Fodor E., Miklasova N., Berindan-Neagoe I. et al. Iron, inflammation and invasion of cancer cells // Clujul Medical. – 2015. – Vol. 88, No. 3. – P. 272–277.
- Honaus S., Massini G., Giachelia M. et al. Anemia in Hodgkin's Lymphoma: The Role of Interleukin-6 and Hcpidin // Journal of Clinical Oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28, No. 15. – P. 2538–2543.
- Torti S.V., Torti F.M. Iron and cancer: more ore to be mined // Nature reviews. Cancer. – 2013. – Vol. 13, No. 5. – P. 342–355.
- Yang S., Jun M., Hong-Li Z. et al. A multi-center open-labeled study of recombinant erythropoietin-beta in the treatment of anemic patients with multiple myeloma, low-grade non-Hodgkin's lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia in Chinese population // Int. J. Hematol. – 2008. – Vol. 88, No. 2. – P. 139–144.

Поступила 17.10.2016

## Сведения об авторах

**Бабаева Татьяна Николаевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: babaeva\_tatyana@inbox.ru.

**Маринкин Игорь Олегович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ректор ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: rector@ngmu.ru.

**Серегина Ольга Борисовна**, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: alepu@yandex.ru.

**Мезит Елена Викторовна**, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: mezit-elena@rambler.ru.

## ПОИСК МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПРЕДИКТОРОВ РАЗВИТИЯ АГРЕССИВНЫХ ЛИМФОМ

О.В. Березина<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, М.Л. Филипенко<sup>2</sup>, Е.Н. Воропаева<sup>3</sup>, В.С. Овчинников<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБНУ "НИИ терапии и профилактической медицины", Новосибирск

E-mail: ovb-mail@ya.ru

## SEARCHING FOR MOLECULAR-GENETIC PREDICTORS OF AGGRESSIVE LYMPHOMAS

O.V. Berezina<sup>1</sup>, T.I. Pospelova<sup>1</sup>, M.L. Filipenko<sup>2</sup>, E.N. Voropaeva<sup>3</sup>, V.S. Ovchinnikov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup>Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of SB RAS, Novosibirsk

<sup>3</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk

Изучены полиморфные локусы генов фолатного обмена: С677Т и А1298С *MTHFR*, А2756G *MTR*, А66G *MTRR*, G1958A *MTHFD1* и 844ins68 *CBS* у больных агрессивными неходжкинскими злокачественными лимфомами. Обнаружена ассоциация редкого аллеля 1958А гена *MTHFD1* со снижением риска развития диффузной В-крупноклеточной лимфомы (OR=0,429; С.І. [0,279–0,659], p<0,0008). Влияния других полиморфных локусов на предрасположенность к развитию лимфом не обнаружено.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, SNP, фолаты, лимфома, предрасположенность.

Polymorphic loci of genes of folate metabolism C677T and A1298C *MTHFR*, A2756G *MTR*, A66G *MTRR*, G1958A *MTHFD1* and 844ins68 *CBS* have been studied in patients with aggressive malignant Non Hodgkin lymphomas. The association of a rare allele 1958A *MTHFD1* with a reduced risk of enlargement of diffuse large B-cell lymphoma (OR=0.429; C.I. [0.279–0.659], p<0.0008) is found. Impact of other polymorphic loci on susceptibility to enlargement of lymphomas has not been detected yet.

**Key words:** genetic polymorphism, the SNP, folates, lymphoma, susceptibility.

### Введение

Выявление молекулярно-генетических маркеров развития и прогноза для опухолевых заболеваний крови составляет суть предиктивной онкогематологии, основной задачей которой является поиск доказательств диагностической ценности тех или иных генных полиморфизмов [3]. В качестве потенциальных маркеров исследуются гены различных систем клетки: метаболизма ксенобиотиков, апоптоза, цитокинов и др. Среди них большой интерес представляют гены фолатного обмена – важной биохимической системы клетки, влияющей на регуляцию экспрессии генов путем эпигенетической модификации ДНК (рис. 1). Метилирование CpG-островков в промоторе гена является нормальным процессом регуляции степени экспрессии генов в клетках. Гиперметилирование промоторов генов, которое связано с подавлением транскрипции, так же как и мутации, является механизмом инактивации классических генов-супрессоров опухолевого роста [12]. Аномальное метилирование генов-супрессоров опухолей встречается на ранних стадиях онкогенеза и прогрессивно увеличивается, что в конечном итоге приводит к злокачественной трансформации. Аберрантное метилирование ДНК и, как следствие, измененная экспрессия генов описаны при В-клеточных неходжкинских злокачественных лимфомах (НХЗЛ) [10]. Полимор-

фные варианты генов фолатного цикла, которые влияют на метилирование ДНК, могут способствовать возникновению неходжкинских злокачественных лимфом, вызывая гипо- или гиперметилирование протоонкогенов и генов супрессоров опухолевого роста соответственно [11].

В связи с тем, что отмечается увеличение частоты агрессивных НХЗЛ в г. Новосибирске [5] актуально исследование однонуклеотидных замен (SNPs) в генах фолатного цикла как потенциальных молекулярно-генетических маркеров развития лимфоидных неоплазий.

Цель работы: изучить роль полиморфных локусов С677Т и А1298С гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), А2756G гена метионинсинтазы (*MTR*), А66G гена метионинсинтазыредуктазы (*MTRR*), G1958A гена метилентетрагидрофолатдегидрогеназы (*MTHFD1*) и 844ins68 гена цистатион-β-синтазы (*CBS*) в формировании предрасположенности к развитию агрессивных НХЗЛ.

### Материал и методы

**Выборки.** Группу обследованных составили 89 пациентов (46 мужчин и 43 женщины; средний возраст 49,4±14,2 года) Городского гематологического центра города Новосибирска с диагнозом агрессивной неходжкинской лимфомы. Диагностика и лечение НХЗЛ прово-



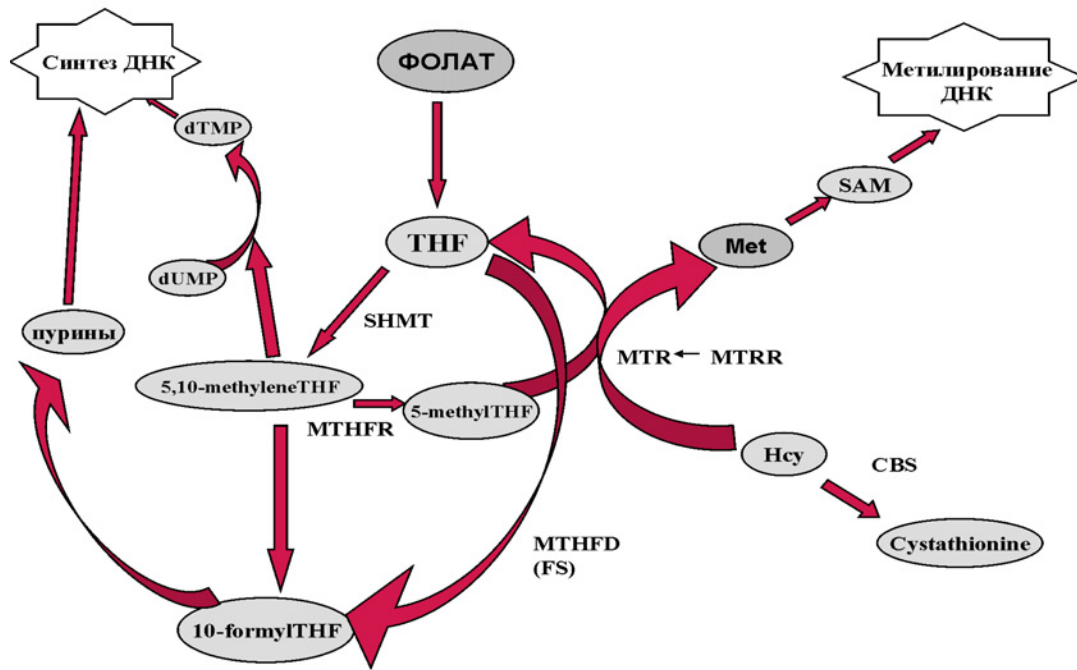


Рис. 1. (адаптировано из [15]) Фолатный цикл: dTMP – тимидин; dUMP – уридин; THF – тетрагидрофолат; 5,10-methyleneTHF – 5,10-метилтетрагидрофолат; 5-methylTHF – 5-метилтетрагидрофолат; 10-formylTHF – 10-формилтетрагидрофолат; Met – метионин; Hcy – гомоцистеин; SAM – S-аденозилметионин; MTHFR – метилтетрагидрофолатредуктаза; SHMT – серилгидрокси-метилтрансфераза; MTHFD – метилтетрагидрофолатдегидрогеназа; MTR – метионинсинтаза; MTRR – редуктаза метионинсинтазы; SHMT – серингидрокси-метилтрансфераза; CBS – цистатионин-β-синтаза; Cystathionine – цистатионин

дилось согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний [1]. Вариант НХЗЛ оценивался согласно классификации лимфоидных неоплазий ВОЗ 2008 года. В-клеточные лимфомы имели 79 (88,8%) человек. Диффузная В-крупноклеточная лимфома диагностирована у 56 (71%) пациентов, анапластическая и мантийноклеточная – у 8 (10,1%) человек каждая, лимфобластная и фолликулярная 3-го цитологического типа – у 3 (3,8%) человек каждая, беркиттоподобная у 1 (1,2%) пациента. Т-клеточные лимфомы диагностированы у 10 (11,2%) больных.

Контрольную группу составили 549 доноров Новосибирского центра крови, средний возраст обследованных 33,0 ± 11,01 лет.

Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с требованиями этического комитета.

**Генотипирование.** ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом; а также из буккального эпителия с использованием стандартной методики выделения ДНК на силике.

Определение генотипов полиморфных локусов G1958A гена *MTHFD1* и 844ins68 гена *CBS* проводилось методом ПЦР-ПДРФ анализа. Определение полиморфных вариантов генов *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* и *SHMT1* проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементар-

ных полиморфной последовательности ДНК. Генотипирование осуществлялось по методике, описанной в [16].

**Статистическая обработка данных.** Частоты встречаемости аллелей и генотипов однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла в выборке больных НХЗЛ сравнивали с таковыми в контрольной группе. Значимость различий оценивалась с помощью критерия  $\chi^2$ , статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Соответствие контрольной выборки равновесию Харди-Вайнберга также проверяли с помощью критерия  $\chi^2$ . Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне доверия 95%. Вычисления производились с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия, <http://www.helmholtz-muenchen.de/ihg/index.html>). При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m).

## Результаты

Исследованные SNPs имеют доказанное функциональное значение, т.е. изменяют активность, стабильность или количество соответствующих ферментов, что может привести к нарушению баланса между важнейшими метаболическими путями цикла фолиевой кислоты – синтезом dTMP и пуриновых нуклеотидов и метилированием ДНК, приводить к повреждению ДНК и, как следствие, инициировать онкогенез и обуславливать опухолевую прогрессию.

Таблица 1

**Распределение аллелей и генотипов полиморфного локуса G1958A гена *MTHFD1* в группе пациентов с агрессивными лимфомами**

Аллели Генотипы	Контроль 1		Больные ДВККЛ 2		OR С.І. Р ДВККЛ	Больные ККЛ 3	
	Абс.	%	Абс.	%		Абс.	%
	n=539		n=54			n=27	
G	544	50,5	76	70 $p_{1-2} < 0,0008$ $p_{2-3} < 0,001$	2,331 1,517–3,584 <b>0,0008</b>	24	44 $p_{1-3} > 0,05$
A	534	49,5	32	30 $p_{1-2} < 0,0008$ $p_{2-3} < 0,001$	0,429 0,279–0,659 <b>0,0008</b>	30	56 $p_{1-3} > 0,05$
G/G	141	26	27	50 $p_{1-2} < 0,003$ $p_{2-3} < 0,002$	5,209 1,949–13,918 <b>0,003</b>	3	11 $p_{1-3} > 0,05$
G/A	262	49	22	41 $p_{1-2} < 0,006$	0,439 0,241–0,798 0,006	18	67 $p_{1-3} > 0,05$
A/A	136	25	5	9 $p_{1-2} < 0,003$ $p_{2-3} < 0,002$	0,192 0,072–0,513 <b>0,003</b>	6	22 $p_{1-3} > 0,05$

При анализе частот аллелей исследуемых полиморфных локусов в общей группе агрессивных лимфом отмечено увеличение частоты дикого 1958G-аллеля гена *MTHFD1* (64%) по сравнению с контролем (50,5%,  $p < 0,001$ ), тогда как редкий 1958A-аллель в группе агрессивных НХЗЛ встречался реже: 36% против 49,5% ( $p < 0,001$ ).

Из группы агрессивных НХЗЛ, с учетом наибольшей представленности, были выделены пациенты с диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ,  $n=56$ ). Отдельному анализу также подверглись больные с другими вариантами агрессивных лимфом (Т- и В-анпластической, Т и В-лимфобластной, беркиттоподобной, мантийноклеточной, фолликулярной 3-го цитологического типа, плеоморфной,  $n=33$ ), преимущественно крупноклеточными (ККЛ).

Дикий 1958G-аллель *MTHFD1* в группе больных ДВККЛ встречался чаще как по сравнению с группой контроля: 70% против 50,5% ( $p < 0,0008$ ), так и с группой больных ККЛ, в которой частота 1958G-аллеля составила 44% ( $p < 0,001$ ). В свою очередь, частота редкого 1958A-аллеля *MTHFD1* в группе больных ДВККЛ составила лишь 30%, тогда как в группе пациентов с ККЛ – 56%, а в популяции г. Новосибирска – 49,5% (табл. 1).

Учитывая различия в распределении аллелей и генотипов в группе ДВККЛ, была проведена оценка риска развития данной группы неоплазий.

Для полиморфного локуса G1958A гена *MTHFD1* выявлена сильная ассоциация редкого 1958A-аллеля со сниженным риском развития ДВККЛ (OR=0,429 С.І. [0,279–0,659],  $p < 0,0008$ , табл. 1), в то время как связи данной однонуклеотидной замены с другими вариантами агрессивных лимфом не обнаружено.

Объяснением полученным данным может служить то,

что однонуклеотидная замена G1958A приводит к замене Arg653Gln в формилтетрагидрофолатсинтезном домене фермента *MTHFD* и уменьшает его термостабильность и метаболическую активность [7]. Поскольку субстратом данного фермента является тетрагидрофолат, потенциально его накопление способствует повышению концентрации 5,10-метилентетрагидрофолата, что, в свою очередь, может увеличивать эффективность синтеза тимидилата и метилирования ДНК, тем самым препятствуя злокачественной трансформации (рис. 1). Подтверждением этому служит ряд исследований, указывающих на протективный эффект фолата (предшественника тетрагидрофолата) в отношении НХЗЛ [6, 9].

Подобная ассоциация была отмечена при раке легкого в китайской популяции [8]. В то время как в работе Wang et al. была обнаружена ассоциация генотипа 1958A/A с увеличением риска возникновения рака желудка [14]. В целом исследований, посвященных роли полиморфного локуса G1958A *MTHFD1* в развитии онкологической патологии, очень мало, что свидетельствует о необходимости изучения данного полиморфного локуса и его влияния на биохимические процессы в клетке.

Анализ остальных исследуемых локусов системы фолатного цикла ассоциации с агрессивными НХЗЛ в выборке жителей г. Новосибирска не выявил.

### Заключение

Проведенное исследование выявило ассоциацию полиморфного локуса G1958A гена *MTHFD1* с предрасположенностью к развитию диффузной-В-крупноклеточной лимфомы, что позволяет рассматривать данный локус как потенциальный маркер для включения в панель

SNPs, вклад которых в развитие и прогноз неходжкинских злокачественных лимфом у жителей Западно-Сибирского региона был показан ранее [2, 4, 13]. Рискометрия НХЗЛ – это первый этап работы, направленный на выявление молекулярно-генетических предикторов, которые могут использоваться в рутинной диагностике лимфоидных неоплазий. В дальнейшем необходимо продолжить исследование на большем объеме выборки с изучением биохимических механизмов, определяющих действие полиморфных локусов генов фолатного обмена на лимфоогенез.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Аль-Ради Л.С., Барях Е.А., Белоусова И.Э. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопрлиферативных заболеваний // Современная онкология. – 2014. – №8. – С. 6–126.
2. Березина О.В., Поспелова Т.И., Овчинников В.С. и др. Полиморфизм глутатион-S-трансфераз m1 и t1 (GSTM1 и GSTT1) у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33. – №1. – С. 40–46.
3. Воропаева Е.Н., Березина О.В., Овчинников В.С. и др. Прогностическое значение тестирования полиморфного локуса Arg72Pro 4 экзона антионкогена TP53 у пациентов с неходжкинскими лимфомами // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 1. – С. 28–33.
4. Воропаева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма Arg399Gln гена репарации ДНК XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности // Гематология и трансфузиология. – 2013. – Т. 58, № 1. – С. 10–14.
5. Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А. и др. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского федерального округа // Сибирский научный медицинский журнал. – 2006. – Т. 26, № 4. – С. 175–181.
6. Christensen K.E., Rohlicek C.V., Andelfinger G.U. et al. The MTHFD1 p.Arg653Gln variant alters enzyme function and increases risk for congenital heart defects // Human Mutation. – 2009. – Vol. 30, No. 2. – P. 212–220.
7. Koutros S., Zhang Y., Zhu Y. et al. Nutrients contributing to one-carbon metabolism and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes // American Journal of Epidemiology. – 2008. – Vol. 167, No. 3. – P. 287–294.
8. Liu H., Jin G., Wang H. et al. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes and lung cancer risk: a case-control study in Chinese population // Lung Cancer. – 2008. – Vol. 61, No. 1. – P. 21–29.
9. Polesel J., Dal Maso L., La Vecchia C. et al. Dietary folate, alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma // Nutrition and Cancer. – 2007. – Vol. 57, No. 2. – P. 146–150.
10. Shaknovich R., Melnick A. Epigenetics and B-cell lymphoma // Curr. Opin. Hematol. – 2011. – Vol. 18, No. 4. – P. 293–299.
11. Skibola C.F., Curry J.D., Nieters A. Genetic susceptibility to lymphoma // Haematologica. – 2007. – Vol. 92, No. 7. – P. 960–969.
12. Tsou J.A., Hagen J.A. et al. DNA methylation analysis: a powerful new tool for lung cancer diagnosis // Oncogene. – 2002. – Vol. 21, No. 35. – P. 5450–5461.
13. Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Maksimov V.N. et al. Prognostic impact of the tp53 rs1625895 polymorphism in dlbcl patients // British Journal of Haematology. – 2015. – Vol. 169, No. 1. – P. 32–35.
14. Wang L., Ke Q., Chen W. et al. Polymorphisms of MTHFD, plasma homocysteine levels, and risk of gastric cancer in a high-risk Chinese population // Clin. Cancer Res. – 2007. – Vol. 13, No. 8. – P. 2526–2532.
15. Weiner A.S., Gordeeva L.A., Voronina E.N. et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of having an offspring with congenital anomalies in the West Siberian region of Russia: a case-control study // Prenat. Diagn. – 2012. – Vol. 32, No. 11. – P. 1041–1048.
16. Weiner A.S., Voronina E.N., Boyarskih U.A. et al. Polymorphisms in folate-metabolizing genes and risk of non-hodgkin's lymphoma // Leukemia Research. – 2011. – Vol. 35, No. 4. – P. 508–515.

Поступила 17.10.2016

## Сведения об авторах

**Березина Ольга Валерьевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: ovb-mail@ya.ru.

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ. Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Филипенко Максим Леонидович**, канд. биол. наук, заведующий лабораторией фармакогеномики ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН. Адрес: 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8. E-mail: max@niboch.nsc.ru.

**Воропаева Елена Николаевна**, докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск. Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. E-mail: vena.81@mail.ru.

**Овчинников Виктор Сергеевич**, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. E-mail: black\_wizard@mail.ru.

## АЛЛЕЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС В ГЕНЕ *TP53* У ПАЦИЕНТОВ С ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ – НОСИТЕЛЕЙ RS78378222

Е.Н. Воропаева<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>2</sup>, М.И. Воевода<sup>1</sup>, И.О. Маринкин<sup>2</sup>, В.Н. Максимов<sup>1</sup>, Т.А. Агеева<sup>2</sup>,  
О.В. Березина<sup>2</sup>, М.А. Колесникова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ НИИ терапии и профилактической медицины, Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

E-mail: vena.81@mail.ru

## ALLELIC IMBALANCE IN THE *TP53* GENE IN PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA CARRIERS RS78378222

E.N. Voropaeva<sup>1</sup>, T.I. Pospelova<sup>2</sup>, M.I. Voevoda<sup>1</sup>, I.O. Marinkin<sup>2</sup>, V.N. Maksimov<sup>1</sup>, T.A. Ageeva<sup>2</sup>,  
O.V. Berezina<sup>2</sup>, M.A. Kolesnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

Известно, что rs78378222 нарушает экспрессию гена *TP53* и приводит к снижению уровня индукции апоптоза в клетках под действием генотоксических факторов. Случаи обнаружения rs78378222 в опухолевой ткани ранее были описаны у больных ДВККЛ. Цель исследования: изучить частоту rs78378222 гена *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-крупноклеточной лимфомы (В-ККЛ) г. Новосибирска. Материалом для исследования служила ДНК, выделенная методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина из парафинизированных блоков биоптатов опухолевой ткани 92 больных диффузной В-ККЛ. Генотипирование rs78378222 проводилось методом ПЦР с анализом ПДРФ. Определение наличия редкого аллеля С rs78378222 выполнялось методом прямого секвенирования по Сенгеру. rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ был выявлен в 9,8% случаев. В 5 образцах маркер встречался в гомозиготном состоянии, что свидетельствует о потере гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований, редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии. Таким образом, явление потери гетерозиготности в гене *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ у носителей rs78378222 является примером классического "двух-ударного" механизма канцерогенеза.

**Ключевые слова:** диффузная В-ККЛ, rs78378222, нетранслируемые последовательности гена, ген *TP53*, секвенирование по Сенгеру, теория Кнудсена, опухолевая прогрессия.

It is known that rs78378222 disrupt *TP53* gene expression and reduce the level of apoptosis in cells under the influence of genotoxic factors. Cases of rs78378222 detection in a tumor tissue have been described in DLBCL patients previously. Objective: to study the frequency of rs78378222 *TP53* gene in tumor tissue of patients with diffuse large cell lymphoma (DLBCL) in Novosibirsk. Material for the study were the DNA isolated by phenol-chloroform extraction using guanidine from paraffin blocks of tumor tissue biopsies from 92 patients with DLBCL. Rs78378222 genotyping was performed by PCR RFLP analysis. The presence of the rare allele C of rs78378222 was performed direct sequencing of Sanger. rs78378222 in DLBCL tumor tissue was detected in 9.8% of cases. In same of the samples the marker was detected in the homozygous state, indicating the loss of heterozygosity in the *TP53* gene in tumor tissue diffuse DLBCL. Rare allele C rs78378222 are not met in the homozygous state in healthy tissues. Thus, the phenomenon of loss of heterozygosity in the *TP53* gene in tumor tissue of patients carriers rs78378222 with DLBCL is a classic example of the "two-hit" mechanism of carcinogenesis.

**Key words:** DLBCL, rs78378222, untranslated sequences, gene *TP53*, Sanger sequencing, the Knudsen theory, tumor progression.

### Введение

Аномалии гена *TP53* вовлечены в развитие разных типов злокачественных новообразований, что обусловлено выполнением этим геном широкого спектра функций, предотвращающих и/или ингибирующих опухолевый рост: контроль клеточного цикла, старения, репарации ДНК, апоптоза, участие в обмене веществ, ангиогенезе и антиоксидантной защиты [1, 3].

Ген *TP53* является центральным узлом в молекулярно-генетической сети сохранности постоянства и целост-

ности генома, а его активация приводит к изменению в уровне экспрессии более тысячи генов [4].

В отличие от других клеток организма, подверженных в условиях стресса остановке клеточного цикла, р53-независимому апоптозу или некрозу, В-лимфоциты склонны к р53-опосредованному апоптозу. По этой причине нарушение процессов программированной клеточной смерти в результате нарушения функции р53 является основополагающим для развития и прогрессии лимфопролиферативных заболеваний [7].

Кроме того, инактивация *TP53* в В-лимфоцитах



приводит к менее эффективному функционированию внутриклеточных сигнальных систем, останавливающих при повреждении клеточный цикл в G1 и G2 фазах; нарушению репарации ДНК; более эффективной адаптации клеток к гипоксии и стимуляции ангиогенеза; ослаблению контроля над структурой теломер и ингибированию дифференцировки.

В экспериментах на мышах было показано, что при выключении функции *TP53* злокачественные лимфомы являются доминирующей формой неоплазий, а восстановления активности данного гена достаточно для регресса рака различных типов [13].

Более того, поскольку *TP53* играет центральную роль в медиации действия алкилирующих агентов и других химиопрепаратов, дефицит его функции неминуемо приводит к формированию фенотипа множественной лекарственной резистентности лимфомных клеток [10].

Подавляющее большинство работ, изучающих роль изменений в нуклеотидной последовательности *TP53* в онкогенезе, были сосредоточены на анализе 5–8 экзонов гена, игнорируя фланкирующие их 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности (НТП). Последние не выступают в качестве матрицы для синтеза белка, но входят в состав м-РНК и являются высоко-консервативными элементами гена [6]. Изменения в 32 -НТП могут иметь прямой биологический эффект на созревание В-лимфоцитов и активизировать лимфоцитогенез [9].

В настоящее время в *TP53* идентифицированы сотни аллельных вариантов, часть из которых изучается в аспекте влияния на предрасположенность к развитию онкопатологии [2]. Один из маркеров 32 -НТП гена *TP53* (rs78378222 по данным dbSNP) был описан в полногеномных исследованиях в контексте ассоциации с риском развития рака простаты, глиомы, базальноклеточной карциномы кожи, раком пищевода и колоректальной аденомы [14]. На крупной выборке пациентов (244 человека) показано наличие rs78378222 при диффузной В-ККЛ [9].

Обращает на себя внимание следующий факт. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии. Считается, что данный маркер находится под действием отрицательного естественного отбора, а механизмом такого отбора, по всей видимости, являются злокачественные новообразования [12].

Данный маркер представляет собой однонуклеотидную замену в 32 -НТП гена *TP53*, приводящую к изменению последовательности ААТААА, которая является сигналом к полиаденилированию на ААТАСА, что приводит к нарушению процессинга 32 -конца м-РНК гена *TP53*. Экспериментальные данные показывают, что редкий аллель С rs78378222, в сравнении с аллелем А, обеспечивает значительно меньший уровень экспрессии *TP53*, что приводит к снижению уровня индукции апоптоза в клетках под действием генотоксических факторов [9].

Целью данного исследования было оценить частоту мутантного аллеля rs78378222 гена *TP53* в опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ.

## Материал и методы

Геномная ДНК была выделена методом фенольно-хлороформной экстракции с применением гуанидина из парафиновых блоков биоптатов опухолевых лимфоузлов и экстранодальных очагов поражения 92 пациентов с диффузной В-ККЛ. В работу брались срезы ткани, содержащие не менее 80–90% опухолевых клеток.

Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей в процессе выполнения научной работы, одобрена на заседании локального комитета по этике. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

Генотипирование rs78378222 в 3/-НТП гена *TP53* проводили по методике, описанной ранее, с использованием праймеров, содержащих введенный сайт рестрикции, и эндонуклеазы рестрикции HindIII [16].

Для подтверждения наличия редкого аллеля С выполняли прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 3'-UTR последовательности гена *TP53*, содержащего rs78378222, с применением тех же праймеров, что и для генотипирования маркера. Полученные ПЦР продукты подвергали очистке от солей, не включившихся праймеров и дезоксирибонуклеотидтрифосфатов с помощью микроколонок с Sephadex™ G-50 medium (США).

Секвенирование образцов осуществляли при помощи наборов BigDye® Terminator v1.3 и v1.1 компании Applied Biosystems методом капиллярного электрофореза на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems) с применением полимера POP-7. Анализ результатов секвенирования и выравнивание фрагментов осуществляли с помощью программ Chromas, SeqScape v.2.7, Sequence Scanner. В качестве референсной использовалась последовательность гена *TP53* NG\_017013.

## Результаты и обсуждение

В ходе исследовательских работ крупных международных консорциумов с применением методов секвенирования нового поколения, проведенных в последние несколько лет, таких, как Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA) и International Cancer Genome Consortium (ICGC) [8, 14], были определены многочисленные опухоль-специфические мутации не только в последовательностях, кодирующих аминокислотную последовательность белков, но и изменения в некодирующих участках генов.

Аберрации в 3-НТП гена *TP53* могут являться универсальным механизмом онкогенеза, задействованным и в патогенезе диффузной В-ККЛ [5, 9]. В частности, мутации в 3-НТП гена *TP53* могут изменять взаимодействие с регуляторными микро-РНК или приводить к разрушению консервативной последовательности сигнала полиаденилирования и появлению преждевременных дополнительных сигналов [5].

В 2011 г. в ходе проекта по полногеномному секвенированию впервые был описан наследуемый полиморфизм rs78378222 3-НТП *TP53*, приводящий к нарушению процессинга 3/-конца м-РНК [6]. Он затрагивает пятый нук-

леотид сигнала полиаденилирования *TP53*, приводя к изменению канонической последовательности ААТААА на ААТАСА. Данный сигнал необходим для распознавания аппаратом полиаденилирования, последующего расщепления, полиаденилирования, и экспорта зрелых мРНК в цитоплазму [9]. Функциональный анализ показал, что rs78378222 приводит к снижению как экспрессии p53, так и уровня апоптоза в клетках [11].

Строгое эволюционное закрепление сигнала полиаденилирования гена *TP53* было показано при исследовании генома 63 видов млекопитающих, а также древней ДНК неандертальцев и образцов Денисова [11]. Ни один из исследованных образцов ДНК не имел изменений в локусе rs78378222.

В работе Yong Li et al. (2013) на примере ДНК больных диффузной В-ККЛ впервые было показано, что мутации в 32-НТП данного гена – распространенное явление в опухоли [9]. По данным авторов, мутации в 32-НТП последовательности *TP53* имели большинство пациентов с диффузной В-ККЛ, почти все выявленные замены были расположены в подтвержденных ранее или предполагаемых по данным анализа *in silico* сайтах связывания микро-РНК. Также авторы впервые сообщили о прогностическом значении aberrаций в 3-НТП гена *TP53* при диффузной В-ККЛ.

Учитывая наличие таких данных, нами был выполнен анализ распространенности данного маркера в опухолевой ткани пациентов с ДВККЛ г. Новосибирска.

Генотипирование 92 образцов ДНК, выделенной из опухолевой ткани больных диффузной В-ККЛ г. Новосибирска, проведенной в рамках данного исследования, показало, что частота выявления rs78378222 составила 9/

92 (9,8%). Обращали на себя внимание обнаружение у 5 пациентов минорного аллеля С в гомозиготном состоянии, а также разные "дозы" аллелей маркера rs78378222 на электрофореграммах (рис. 1).

С подтверждения результатов генотипирования было выполнено прямое секвенирование по Сенгеру фрагмента 32-НТП гена *TP53* 9 образцов ДНК из опухолевой ткани ДВККЛ, имеющих минорный аллель С rs78378222 (рис. 2).

Обращает на себя внимание следующий факт. Ни в одном из опубликованных в настоящее время исследований, описанных в литературе, редкий аллель С rs78378222 в здоровой ткани не встречался в гомозиготном состоянии [11, 14]. Вместе с тем пять проанализированных нами образцов опухолевой ткани диффузной В-ККЛ имели генотип С/С rs78378222.

Поскольку выделение ДНК из парафинизированных блоков проводилось из срезов с содержанием опухолевой ткани не менее 70–80%, полученные результаты свидетельствуют о потере гетерозиготности в локусе расположения rs78378222 в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ в случаях под номерами 1, 2, 4, 5 и 9 на рис. 1. В случаях 3, 6, 7 и 8 генотип rs78378222 был расценен как гетерозиготный.

Биологический смысл потери гетерозиготности в гене *TP53*, имеющем редкий аллель С rs78378222, при диффузной В-ККЛ может быть в следующем.

В клетках, имеющих rs78378222, было подтверждено снижение уровня м-РНК в сравнении с клетками без данного полиморфизма и наличием другого рядом расположенного маркера rs114831472. В случае обнаружения редкого аллеля С данного маркера уровень клеточного апоптоза был ниже, в сравнении с клетками с диким типом гена *TP53*. Эти данные показывают, что *TP53* полиморфизм rs78378222 нарушает экспрессию p53 и угнетает апоптоз [9].

Также предполагается, что rs78378222 может нарушать связывание mir-545 с 3'-НТП *TP53* [12]. Поскольку сайты связывания микро-РНК расположены преимущественно на 3'-НТП генов, наследуемые варианты 3'-НТП *TP53* могут значительно влиять на экспрессию гена путем отмены, ослабления или создания нового сайта связывания.

Таким образом, rs78378222 представляет собой уникальный аллельный вариант *TP53* со снижением функции p53. Потеря нормального аллеля А способствует значительному приросту злокачественного потенциала клеток [9, 12].

Wang et al. (2016) провели первый мета-анализ ассоциа-

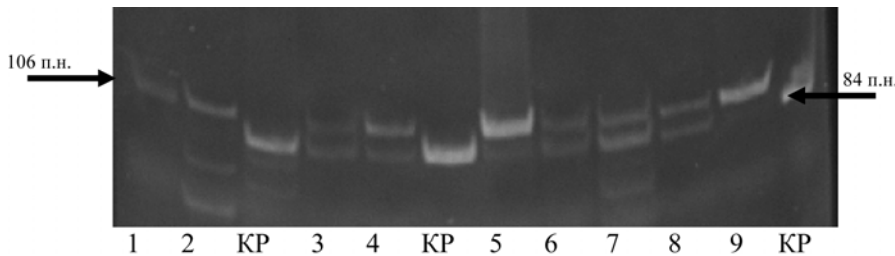


Рис. 1. Результаты генотипирования rs78378222 методом ПЦР с анализом ПДРФ образцов опухолевой ткани больных ДВККЛ, имеющих редкий аллель С: 1–9 номера случаев; КР – контроль рестрикции; 106+84 п.н. (генотип А/С); 84 п.н. (генотип А/А); 106 п.н. (генотип С/С)

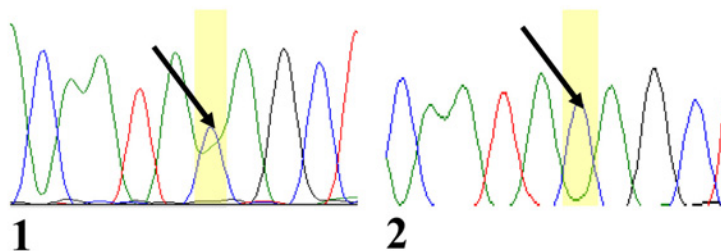


Рис. 2. Результаты секвенирования фрагмента гена *TP53*: 1 – гетерозигота по rs78378222; 2 – гомозигота по rs78378222



ции маркера с риском развития опухолей [17]. В исследование были включены 34 работы с общей численностью 36 599 случаев и 91 272 контролей. Результаты показали, что rs78378222 гена TP53 был значимо связан с повышенным риском развития онкологических заболеваний в целом (AC vs. AA: OR=1,5, 95% CI=1,3–1,8). Из миллионов полиморфизмов в геноме человека, rs78378222 имеет самую сильную ассоциацию с базальноклеточной карциномой. Таким образом, было доказано, что аллель C rs78378222 является важным фактором риска развития опухолей у человека.

Интересно, что описанное в настоящем исследовании наблюдение не является уникальным. В работе Li et al. было показано, что 1/7 случаев выявления rs78378222 в опухолевой ткани ДВККЛ также имел гомозиготный генотип C/C [9].

Еще одна исследовательская группа Wang et al. (2015) провела интегративный анализ данных Cancer Genome Atlas для двух опухолевых нозологий: глиобласты и аденокарциномы легкого [15].

Используя данные секвенирования мРНК TP53, авторы установили, что транскрипты гена, имеющие редкий аллель C rs78378222, на ~3 kb длиннее, чем транскрипты гена с аллелем A, что препятствовало трансляции полноценного белка p53 [15].

Биоинформационный анализ данных секвенирования экзома опухолевой ткани показал, что при глиобластомах, в отличие от аденокарциномы легкого, происходит потеря гаплотипа, несущего защитный аллель A. Авторы предположили, что потеря области генома, несущего частый защитный аллель A, происходит во время инициации опухоли или прогрессии глиомы [15].

Явление потери гетерозиготности в гене TP53 у носителей гетерозиготного генотипа A/C rs78378222 в опухолевой ткани диффузной В-ККЛ является ни чем иным, как примером классического “двух-ударного” механизма канцерогенеза. Согласно ему, для развития опухоли необходимы последовательные изменения обеих аллелей антионкогена, одного в зародышевой линии, а второго за счет соматических aberrаций.

Таким образом, эффект rs78378222 на процессинг 3'-конца представляет собой еще один механизм онкогенеза, подтвержденный на опухолях различного происхождения, который способствует формированию дефицита TP53 при опухолевой прогрессии диффузной В-ККЛ [12].

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Копнин Б.П., Копнин П.Б., Хромова Н.В. и др. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухолюсупрессирующих и онкогенных активностей // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1, № 1. – С. 2–9.
2. Поспелова Т.И., Воевода М.И., Воропаева Е.Н. и др. Значение конституциональных полиморфизмов гена P53 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – Т.7, № 3. – С. 56.
3. Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. и др. Основы опухолевой прогрессии гемобластозов // Сибирский научный медицинский журнал. – 2004. – Т. 24, № 2. – С. 71–73.

4. Avery-Kiejda K.A., Zhang X.D., Adams L.J. et al. Small molecular weight variants of p53 are expressed in human melanoma cells and are induced by the DNA-damaging agent cisplatin // Clin. Cancer Res. – 2008. – Vol. 14. – P. 1659–1668.
5. Diederichs S., Bartsch L., Berkmann J.C. et al. The dark matter of the cancer genome: aberrations in regulatory elements, untranslated regions, splice sites, non-coding RNA and synonymous mutations // EMBO Mol. Med. – 2016. – Vol. 8, No. 5. – P. 442–57.
6. Enciso-Mora V., Hosking F.J., Di Stefano A.L. A Low penetrance susceptibility to glioma is caused by the TP53 variant rs78378222 // Br. J. Cancer. – 2013. – Vol. 108. – P. 2178–2185.
7. Gudkov A.V., Komarova E.A. The role of p53 in determining sensitivity to radiotherapy // Nat Rev Cancer. – 2003. – Vol. 3, No. 2. – P. 117–129.
8. International Cancer Genome Consortium, Hudson T.J., Anderson W. et al. International network of cancer genome projects // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 993–998.
9. Li Y., Gordon M.W., Xu-Monette Z.Y. et al. Single nucleotide variation in the TP53 3' untranslated region in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-CHOP: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program // Blood. – 2013. – Vol. 121, No. 22. – P. 4529–40.
10. Liang Y., Lin S.Y., Brunicardi F.C. DNA damage response pathways in tumor suppression and cancer treatment // World J. Surg. – 2009. – Vol. 33. – P. 661–666.
11. Macedo G.S., Araujo Vieira I., Brandalize A.P. et al. Rare germline variant (rs78378222) in the TP53 3'UTR: Evidence for a new mechanism of cancer predisposition in Li-Fraumeni syndrome // Cancer Genetics. – 2016. – Vol. 209. – P. 97–106.
12. Stacey S.N., Sulem P., Jonasdottir A. et al. A germline variant in the TP53 polyadenylation signal confers cancer susceptibility // Nat. Genet. – 2011. – Vol. 43, No. 11. – P. 1098–1103.
13. Ventura A., Kirsch D.G., McLaughlin M.E. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo // Nature. – 2007. – Vol. 445, No. 7128. – P. 661–665.
14. Wang Y., Wu X.S., He J. et al. A novel TP53 variant (rs78378222 A > C) in the polyadenylation signal is associated with increased cancersusceptibility: Evidence from a meta-analysis // Oncotarget. – 2016. – doi: 10.18632/oncotarget.9056. [Epub ahead of print].
15. Wang Z., Rajaraman P., Melin B.S. et al. Further Confirmation of Germline Glioma Risk Variant rs78378222 in TP53 and Its Implication in Tumor Tissues via Integrative Analysis of TCGA Data // Hum Mutat. – 2015. – Vol. 36, No. 7. – P. 684–688.
16. Zhou L., Qipeng Y., Ming Y. A functional germline variant in the P53 polyadenylation signal and risk of esophageal squamous cell carcinoma // Gene. – 2012. – Vol. 506. – P. 295–297.

*Поступила 20.10.2016*

## Сведения об авторах

**Воропаева Елена Николаевна**, докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: vena.81@mail.ru.

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Воевода Михаил Иванович**, академик РАН, д.м.н., профессор, директор НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: mvoevoda@ya.ru.

**Маринкин Игорь Олегович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, ректор ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: rector@ngmu.ru.

**Максимов Владимир Николаевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний НИИТПМ.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1, НИИТПМ.

E-mail: medik11@mail.ru.

**Агеева Татьяна Августовна**, докт. мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: ageta@mail.ru.

**Березина Ольга Валерьевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: ovbmail@ya.ru.

**Колесникова Мария Александровна**, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: marija.com.ka@mail.ru.

УДК [616.155.3-007.1]+[616-053.2]

## НЕЙТРОПЕНИЯ НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

**И.Л. Давыдкин<sup>1</sup>, Р.К. Хайретдинов<sup>1</sup>, О.Е. Данилова<sup>1</sup>, С.П. Кривова<sup>1</sup>, Т.Ю. Степанова<sup>1</sup>, О.В. Агафонова<sup>2</sup>, Ю.О. Берман<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Самарский государственный медицинский университет” Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ “Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями”

E-mail: daji2006@rambler.ru

## NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION: IMPLICATIONS AND METHODS OF CORRECTION

**I.L. Davydkin<sup>1</sup>, R.K. Khairatdinov<sup>1</sup>, O.E. Danilova<sup>1</sup>, S.P. Krivova<sup>1</sup>, T.Y. Stepanova<sup>1</sup>, O.V. Agafonova<sup>2</sup>, J.O. Berman<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Samara Medical University

<sup>2</sup> Samara Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases

Нейтропения – частое осложнение инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Этиология нейтропении при данной патологии может быть самой различной. Это и повреждение клеток-предшественников миелопоэза вирусом иммунодефицита человека, и депрессия костномозгового кроветворения препаратами для лечения ВИЧ-инфекции и оппортунистических инфекций, вытеснение нормального кроветворения опухолевыми ВИЧ-ассоциированными клетками и ускоренный апоптоз зрелых нейтрофилов. Данные механизмы являются важным фактором развития оппортунистической инфекции у ВИЧ-инфицированных пациентов. Применение гранулоцитарных колониестимулирующих факторов в комплексной терапии ВИЧ-инфекции дает возможность регулировать количество и функцию нейтрофилов, тем самым уменьшая риск вторичных инфекций. В статье приведен обзор литературы и собственные проспективные исследования.

**Ключевые слова:** нейтропения, ВИЧ-инфекция, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Neutropenia is a common complication of infection caused by the human immunodeficiency virus (HIV). The etiology of neutropenia in this pathology can be quite different. This is the damage of precursor cells by human immunodeficiency virus (HIV), collapse of bone-marrow hemopoiesis caused by drugs for the HIV treatment and opportunistic infections, displacement of normal hematosis by tumorous HIV-associated cells and accelerated apoptosis of segmented neutrophils. These mechanisms are an important factor of developing opportunistic infection in HIV infected patients. Application of granulocytic colony-stimulating factors during complex therapy of HIV infection provides an opportunity to regulate the amount and the function of neutrophils, reducing the risk of consecutive infections. The article gives an overview of the literature and prospective studies of the author.

**Key words:** neutropenia, human immunodeficiency virus (HIV), granulocytic colony-stimulating factor (G-CSF).

### Актуальность

Нейтропения – одно из часто встречающихся гематологических проявлений ВИЧ-инфекции. По данным литературы, синдром встречается при заражении ВИЧ в 10–20%, а в стадии СПИДа – у 55–75% пациентов. В настоящее время выявлены многие причины развития гранулоцитопений:

- нарушение костномозгового кроветворения, связанное с повреждением ВИЧ и оппортунистическими инфекциями клеток-предшественников миелопоэза, стромальных клеток костного мозга, вытеснение нормальных ростков кроветворения опухолевыми клетками ВИЧ-ассоциированных лимфом [4];
- применение средств для лечения ВИЧ и его осложнений, угнетающих миелопоэз, таких как зидовудин, ганцикловир, бисептол, противотуберкулезные препараты [5];
- дефицит витамина В12 и фолиевой кислоты, ведущий к нарушению созревания костномозговых клеток с развитием гемоцитопении [6];
- усиленный апоптоз, заметный ускоряющийся в нейтрофилах у больных с ВИЧ инфекцией, что связано с фрагментацией ДНК [7];
- нарушение цитокиновой регуляции гранулоцитопоэза [9].

Кроме снижения количества нейтрофилов отмечается и нарушение их функции: хемотаксиса и фагоцитоза с активацией перекисного окисления липидов. Эти изменения отмечаются уже в стадии инфицирования ВИЧ и усугубляются в стадии СПИД [8].

В ряде исследований показано, что нейтропения и нарушение функции гранулоцитов, связанные с ВИЧ-инфекцией, во многих случаях опосредованы изменениями регуляции цитокинов.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) является главным гемопоэтическим фактором роста, регулирующим гранулоцитопоэз, и в настоящее время широко применяется в медицине при лечении нейтропений различной этиологии. Биологическое действие Г-КСФ опосредуется высоко специфическим клеточным рецептором, который формирует активные гомоолигомерные комплексы после связывания с лигандом. Также гранулоцитарный колониестимулирующий фактор является основным гемопоэтическим фактором роста, обеспечивающим пролиферацию, дифференцировку и терминальное созревание миелоидных предшественников нейтрофильных гранулоцитов, стимулирующим разнообразные функции зрелых нейтрофилов и увеличивающим продолжительность их жизни. Г-КСФ играет важную

роль в регуляции гранулоцитопоэза как в равновесном состоянии, так и в условиях его экстренной активации, например, при инфекционных процессах.

В исследованиях доказано, что у ВИЧ инфицированных пациентов уровень эндогенного Г-КСФ ниже, чем у здоровых людей [9]. У больных с IV стадией ВИЧ-инфекции, которые имеют низкое количество CD4 лимфоцитов [9], и у ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков [10] наблюдается особенно низкий уровень эндогенного Г-КСФ. В опытах со стромальными клетками костного мозга данных пациентов значительно снижается выделение клетками Г-КСФ в ответ на стимуляцию интерлейкином-6 [9].

В нескольких клинических протоколах показана положительная роль экзогенного Г-КСФ в лечении нейтропений у ВИЧ-инфицированных пациентов. В одном из них нейтропения была преодолена у 98% больных с гранулоцитами менее  $1000 \times 10^6/\text{л}$  [11]. Другое 24-недельное исследование 258 пациентов с ВИЧ-инфекцией при количестве гранулоцитов  $750\text{--}1000 \times 10^6/\text{л}$  доказало, что лечение филграстимом в терапевтической дозе привело к быстрому и устойчивому увеличению количества нейтрофилов до нормальных показателей, а также значительно снизило частоту вторичных инфекций [12].

До этих исследований применение для лечения ВИЧ-инфекции и ее осложнений препаратов, вызывающих депрессию кроветворения, в полной дозе не представлялось возможным. Это вызывало прогрессирование заболевания и летальные исходы. Назначение же этих препаратов на фоне введения филграстима в 80% случаев позволило добиться успехов в лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией [3].

Лечение филграстимом позволило нормализовать не только количество нейтрофилов, но и их функциональную активность. Показатели фагоцитоза и хемотаксиса после введения филграстима ежедневно или через день в течение 8 дней нормализовались у всех 77 пациентов с ВИЧ-инфекцией на разных стадиях заболевания [2].

Необходимо отметить, что снижение количества нейтрофилов вызывает увеличение числа случаев бактериальных инфекций, что является важной причиной смертности у больных с ВИЧ-инфекцией [1]. Нейтропения – независимый фактор риска развития бактериемии у ВИЧ-инфицированных людей [12]. В проспективном наблюдательном исследовании Moore R. относительный риск бактериемии был 14,9 для больных ВИЧ-инфекцией с нейтрофилами менее  $1000 \times 10^6/\text{л}$  по сравнению с нейтропенией ВИЧ-инфицированных пациентов группы контроля [12].

Терапия филграстимом улучшает выживаемость больных ВИЧ-инфекцией. На фоне терапии филграстимом 71



Таблица 1

**Характеристика исследуемой группы пациентов**

	Число пациентов	
	Абсолютное число	%
<b>Пол</b>		
Женский	27	29,7
Мужской	64	70,3
<b>Возраст</b>		
20–29 лет	32	25,1
30–39 лет	39	42,9
40–49 лет	12	13,2
50–59 лет	8	8,8
<b>Стадия ВИЧ-инфекции</b>		
3 стадия	41	38,1
4а стадия	20	22
4б стадия	25	25,5
4в стадия	5	5,4
Вирусная нагрузка, средний log копий/мл	± SD 3,2 ± 2,04	
Средний уровень CD4+лимфоцитов, клеток/мкл	(M±SD) 272±211,6	

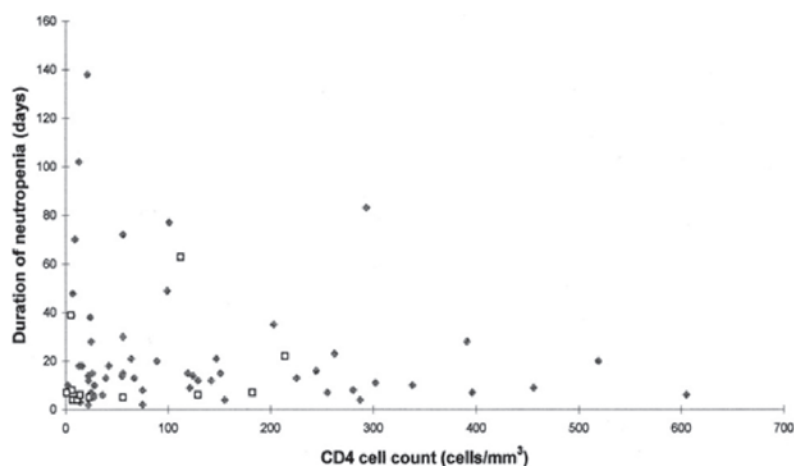


Рис. 1. Отношение между количеством CD4-лимфоцитов и продолжительностью нейтропении и инфекций у 91 ВИЧ-инфицированных пациентов (белый квадрат, эпизод осложняется инфекцией, ромб – без осложнений)

ВИЧ-инфицированный пациент с числом лимфоцитов  $CD4 < 50 \times 10^6/l$  имел значительно более длительную продолжительность жизни. Пациентам, получавшим филграстим, требовалось меньшее количество дней госпитализаций [2].

Цель исследования: оценить влияние степени нейтропении и уровня CD4-лимфоцитов на риск возникновения бактериальных инфекций для совершенствования лечебной тактики у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

**Материал и методы**

На базе «Самарского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» в период с 2014 по 2015 гг. проведено проспективное исследование по изучению нейтропении у ВИЧ-инфицированных пациентов. В исследование были включены 91 пациент (табл. 1) в возрасте от 20 до 60 лет,

у которых впервые было зарегистрировано снижение абсолютного числа нейтрофилов менее  $1000 \times 10^6/l$ .

Проведено комплексное исследование относительного риска возникновения бактериальных инфекций в зависимости от уровня нейтрофилов и CD4-лимфоцитов. В работе оценивали эффект от применения экзогенного Г-КСФ, учитывали количество и сроки госпитализаций.

Статистическая обработка включала применение оценки распределения по критериям Фишера, корреляционный анализ с расчетом относительного риска. Расчеты проводились с использованием стандартного пакета статистических программ Excel 10/10, SPSS 19.

**Результаты**

Средний возраст наблюдаемых пациентов составил 38 лет. Среди них 55% больных – курильщики, алкогольными напитками злоупотребляли 14,5%, наркотиками – 7% пациентов. На момент первого эпизода нейтропении 78 больных получали ВААРТ, в составе которой был зидовудин. Относительный риск бактериальных инфекций коррелировал со снижением количества нейтрофилов периферической крови. Относительный риск бактериальной инфекции был 2,33 для пациентов с абсолютным количеством нейтрофилов более  $500 \times 10^6/l$ , но менее  $1000 \times 10^6/l$ . Для пациентов, у которых число нейтрофилов было менее  $500 \times 10^6/l$  относительный риск составил 7,92.

Риск госпитализации по поводу бактериальной инфекции и количество дней госпитализации в качестве показателя заболеваемости также значимо коррелировали с абсолютным количеством нейтрофилов.

Нами отмечено, что при снижении абсолютного количества нейтрофилов менее  $750 \times 10^6/l$  количество госпитализаций возрастает в 4,5 раза.

При содержании CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/ $mm^3$  нейтропения выявлена у 84 из 91 пациентов, что составило 92,3%. Снижение количества CD4 клеток коррелировало с продолжительностью нейтропении и инфекционными осложнениями (рис. 1).

В нашем исследовании 58 пациентов с абсолютным количеством нейтрофилов  $500 - 1000 \times 10^6/l$  получили терапию экзогенным Г-КСФ – филграстимом. Филграстим вводили 1–3 раза в неделю в течение 24 недель в терапевтической дозе для поддержания абсолютного количества нейтрофилов от 2000 до  $10000 \times 10^6/l$ . Частота бактериальных инфекций в этой группе была на 31% меньше, чем в контрольной группе не получавших Г-КСФ ( $p < 0,01$ ).

## Обсуждение и выводы

Нейтропения у ВИЧ-инфицированных встречается часто. При умеренном снижении числа нейтрофилов у пациентов с ВИЧ-инфекцией без клинических признаков инфекции возможно продолжение лечения только антиретровирусной терапией.

Тяжелая нейтропения, особенно на фоне продвинутой стадии ВИЧ-инфекции, по данным литературы [1] и результатам нашего исследования, является независимым фактором риска развития фатальных вторичных инфекций. Этиология нейтропений на фоне ВИЧ-инфекции является многофакторной. Это и прямое цитотоксичное влияние ВИЧ [3], и результат осложнения вторичных инфекций и злокачественных новообразований [2], а также результат влияния зидовудина и ряда препаратов, используемых для лечения оппортунистических инфекций [7]. Нами показано, что в большинстве случаев нейтропения у пациентов связана с существенным снижением уровня CD4-лимфоцитов.

Важным условием лечения ВИЧ-инфекции с развившейся нейтропенией должно быть устранение таких факторов, как злоупотребление алкоголем и наркотическое воздействие.

Своевременное распознавание механизмов возникновения нейтропении имеет решающее значение для обеспечения специфического лечения. Снижение количества нейтрофилов не позволяет использовать антиретровирусную терапию и терапию сопутствующих заболеваний у данной группы больных в полной дозе.

Раннее добавление филграстима у пациентов с уровнем нейтрофилов менее  $1000 \times 10^6/\text{л}$  на фоне ВИЧ-инфекции в нашем исследовании показало статистическую значимость в уменьшении количества бактериальных инфекций и ассоциировано с меньшей тяжестью их осложнений, а также длительностью лихорадки. Это позволило продолжить антиретровирусную терапию и достичь достоверного снижения вирусной нагрузки у 47 пациентов.

Включение в лечение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора стимулирует созревание нейтрофилов, снижает заболеваемость бактериальными инфекциями, а также позволяет лечить пациентов с ВИЧ-инфекцией противовирусными препаратами в полной дозе, тем самым продлевая жизнь больных и улучшая ее качество.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.*

## Литература

1. Gilks C.F., Brindle R.J., Otieno L.S. et al. Life-threatening bacteremia in HIV-1-seropositive adults admitted to a hospital in Nairobi, Kenya // *Lancet*. – 1990. – Vol. 336. – P. 545.
2. Grutzmeier S., Gerstoft J., Hansen B. et al. Filgrastim (G-CSF) use is associated with prolonged survival in AIDS patients with neutropenia and CD4 cells  $<50 \times 10^6/\text{L}$  [abstract We.A.3094] // Program and abstracts of the 11<sup>th</sup> International Conference on AIDS, 7–12 July, Vancouver. – 1996.
3. Hermans P., Rozenbaum W., Jou A. et al. Filgrastim to treat neutropenia and support myelosuppressive medication dosing

- in HIV infection // *AIDS*. – 2006. – Vol. 10. – P. 1627–33.
4. Castella A., Crosson T.S., Mildvan D. et al. The bone marrow in AIDS: a histologic, hematologic, and microbiologic study // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 84. – P. 425–32.
5. Pluda J.M., Mitsuya H., Yarchoan R. Hematologic effects of AIDS therapies // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2011. – Vol. 5. – P. 229–48.
6. Rule S.A., Hooker M., Costello C. et al. Serum vitamin B12 and transcobalamin levels in early HIV disease // *Am. J. Hematology*. – 2004. – Vol. 47. – P. 167–71.
7. Pitrak D.L., Tsai H.C., Mullane K.M. et al. Accelerated neutrophil apoptosis in the acquired immunodeficiency syndrome // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 98. – P. 2714–9.
8. Pitrak D.L., Bak P.M., DeMarais P. et al. Depressed neutrophil superoxide production in human immunodeficiency virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 167. – P. 1406.
9. Hober D., Ajana E., Petit M.C. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and tumor necrosis factor alpha in patients with human immunodeficiency virus (HIV) type I infection // *Microbiol. Immunol.* – 1993. – Vol. 37. – P. 785–92.
10. Herold M., Meise U., Gunther V. et al. Serum concentrations of circulating endogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in HIV-1-seropositive injecting drug users // *Presse Med.* – 2000. – Vol. 23. – P. 1854–8.
11. Moore R.D., Keruly J., Chaisson R.E. Neutropenia and bacterial infection in acquired immunodeficiency syndrome // *Arch. Intern. Med.* – 2015. – P. 155.
12. Buhles W.C.Jr., Mastre B.J., Tinker A.J. et al. Ganciclovir treatment of life- or sight-threatening cytomegalovirus infection: experience in 314 immunocompromised patients // *Rev. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 10, Suppl. 3. – S495–506.

*Поступила 11.11.2016*

## Сведения об авторах

**Давыдкин Игорь Леонидович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: dagi2006@rambler.ru.

**Хайретдинов Раис Кэрдусович**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: doctorrais@mail.ru.

**Данилова Олеся Евгеньевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, заведующая гематологическим отделением № 2 клиник Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165Б.

E-mail: dani29051978@yandex.ru.

**Кривова Светлана Петровна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.  
E-mail: spkrsamara@mail.ru.

**Степанова Татьяна Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.  
E-mail: tatiana.stepanova-med@mail.ru.

**Агафонова Ольга Вячеславовна**, канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ

“Самарский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями”.

Адрес: 443029, г. Самара, ул. Ново-Садовая, 178 а.

E-mail: zamminamur@gmail.com.

**Берман Юлия Олеговна**, врач-гематолог отделения гематологии № 1 клиник Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165Б.

E-mail: berman.yuliya@mail.ru.

УДК 616.155.392.2-036.12:616.15.015.1-074

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ ТИМИДИНКИНАЗЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Т.П. Загоскина<sup>1</sup>, Е.Н. Зотина<sup>2</sup>, В.И. Шардаков<sup>2</sup>, М.Г. Крюкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Кировский государственный медицинский университет” Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУН “Кировский НИИ гематологии и переливания крови” ФМБА России

E-mail: zagoskina@blood.kirov.ru

## CLINICAL SIGNIFICANCE OF SERUM THYMIDINE KINASE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

T.P. Zagoskina<sup>1</sup>, E.N. Zotina<sup>2</sup>, V.I. Shardakov<sup>2</sup>, M.G. Kryukova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov State Medical University

<sup>2</sup> Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion

Изучено содержание тимидинкиназы в сыворотке крови у 229 больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) в зависимости от особенностей клинического течения заболевания. Установлено, что у больных ХЛЛ концентрация тимидинкиназы коррелирует со стадией заболевания, индолентным или прогрессирующим вариантом течения опухолевого процесса, периодом ремиссии и рецидивом. Определение концентрации тимидинкиназы в сыворотке крови у больных в момент постановки диагноза дает дополнительную информацию для прогнозирования выживаемости, свободной от лечения, ответа на терапию и общей выживаемости больных ХЛЛ.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, сывороточная тимидинкиназа, прогноз, выживаемость.

The content of serum thymidine kinase in 229 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL), depending on the clinical course of the disease was studied. It was found that patients with CLL thymidine kinase has such a concentration which correlates with disease stage, indolent or progressive variants of the tumor process, a period of remission and relapse. Determination of thymidine kinase concentrations in patients' serum at diagnosis provides an additional information for the prediction of survival, free from treatment, treatment response and overall survival of patients with CLL.

**Key words:** chronic lymphocytic leukemia, serum thymidine kinase, prognosis, survival.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространенным лейкозом у взрослых и характеризуется выраженной клинической гетерогенностью. В одних случаях заболевание протекает индолентно, и больные длительное время не нуждаются в терапии, тогда как в других болезнь быстро прогрессирует на ранней стадии. Продолжительность жизни пациентов варьирует от нескольких месяцев до двух десятков и более лет [1, 2]. В связи с этим в последние годы большое внимание уделяется изучению возможных факторов риска эволюции опухоли, которые можно было бы использовать в реаль-

ной клинической практике при прогнозировании заболевания и назначать терапию, адаптированную конкретному больному.

Известно, что особенности течения онкогематологических заболеваний во многом зависят от пролиферативной активности опухолевых клеток. Вследствие этого показатели пролиферации вызывают большой интерес в качестве факторов прогноза неоплазий. Патогенез ХЛЛ сложен и окончательно не изучен. Значительная роль в нем отводится аспектам взаимодействия лимфоидных элементов, отражающих их пролиферацию, выживание



и резистентность к действию проапоптотических сигналов [1]. К сожалению, при ХЛЛ пролиферативный компонент до последнего времени в полной мере недооценивался, поскольку особое внимание в биологии данного опухолевого процесса уделялось блокаде апоптоза и другим патогенетическим механизмам. Одним из факторов, отражающих пролиферативную активность опухоли и характеризующих биохимические свойства клеток, особенно при их переходе из фазы покоя в фазу деления, является тимидинкиназа (ТК).

Тимидинкиназа – внутриклеточный фермент, катализирующий превращение тимидина в тимидинмонофосфат (ТМФ) в присутствии аденозинтрифосфата (АТФ). В ходе нескольких стадий ТМФ превращается в тимидинтрифосфат и включается в состав дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Поскольку тимидин может включаться в ДНК только в фосфорилированной форме, ТК играет ключевую роль в процессе метаболизма тимидина в клетке [3]. Синтез ТМФ из монофосфата дезоксиуридина обычно катализируется тимидилатсинтетазой в присутствии фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>. Тимидинкиназа в отличие от тимидилатсинтетазы использует в качестве субстрата либо экзогенный тимидин, поступающий с пищей, либо эндогенный тимидин, образующийся в результате метаболических процессов. Поэтому ее называют “salvage”-энзимом – клеточным ферментом, участвующим в “спасательном” пути синтеза ДНК. В клетках эукариот существует две изоформы тимидинкиназы: тимидинкиназа 1 и тимидинкиназа 2, различающиеся по биохимическим и электрофоретическим свойствам. Тимидинкиназа 1 – основной энзим биосинтеза тимидилата по “запасному” пути. Именно она поддерживает баланс концентраций всех дезоксирибонуклеотидов необходимых для репликации ДНК. Фермент тимидинкиназа 2, или митохондриальная тимидинкиназа, стабильно присутствует во всех фазах деления клетки [3–5]. Считается, что определение в сыворотке крови тимидинкиназы 1 – изоэнзима, который известен как фетальная или цитозольная тимидинкиназа, имеет прогностическое значение при злокачественной пролиферации. Этот фермент присутствует в цитоплазме делящихся клеток в G<sub>1</sub>-S фазах и не обнаружен в покоящихся клеточных элементах. В здоровом организме тимидинкиназа 1 определяется в незначительных количествах и обычно не превышает 2–5 ЕД/л [4, 6, 7]. Сывороточная ТК, являясь клеточным ферментом, значительно повышается в случае непосредственного контакта малигнизированных клеток с такими биологическими жидкостями как кровь, лимфа, серозные выпоты, поэтому наиболее значимо изменяется концентрация ТК при системных заболеваниях крови [8–10]. рядом исследователей показано [5, 7], что повышенная концентрация сывороточной ТК обладает прогностической информацией и предсказывает высокий риск опухолевой прогрессии. Однако сведений о клиническом значении ТК при опухолях лимфоидной ткани в настоящее время недостаточно [10–13]. В отечественной литературе мы не встретили работ, посвященных изучению тимидинкиназы при ХЛЛ.

Целью настоящего исследования явилась оценка клинического значения сывороточной ТК при ХЛЛ.

## Материал и методы

В исследование включено 229 больных ХЛЛ в возрасте от 35 до 79 лет (медиана возраста 60 лет), из них – 150 (66%) мужчин и 79 (34%) женщин. У 98 (43%) больных установлена стадия А, у 101 (44%) – стадия В, у 30 (13%) – стадия С по классификации Binet [14]. Диагноз ХЛЛ верифицировали согласно общепринятым критериям [15], включавшим общий анализ крови, данные миелограммы, иммунофенотипирование лимфоидных элементов периферической крови и костного мозга, гистологическое исследование биоптата лимфоузла и трепанобиоптата задней ости подвздошной кости с иммуногистохимией. Кроме того, проводились ЭХО-кардиоскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ или компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства. В момент постановки диагноза оценивали соматический статус больных по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) [13], который у 176 (77%) пациентов был менее 2 баллов, у 53 (23%) – 2 баллов и более.

У всех больных определяли активность ТК в сыворотке крови радиоэнзимным методом с использованием коммерческих наборов (“Immunotech”, Чехия). Счет радиоактивности осуществляли на установке для радиоиммунохимического анализа “Тамма НТ-Наркотест”. Исследование выполняли в момент постановки диагноза до начала специфической терапии, а также в динамике в период ремиссии или рецидива заболевания. В качестве контрольной группы были обследованы 80 первичных доноров крови.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием статистического пакета Statistica 6.1. Нормальность распределения количественных показателей определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. Количественные показатели представлены в виде средней арифметической (М) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента, для сравнения качественных показателей – критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для анализа зависимости количественных признаков применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. Анализ общей выживаемости осуществляли по методу Каплана-Мейера (тест log-rank). Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Исследования показали, что концентрация ТК в сыворотке крови у больных с впервые выявленным ХЛЛ, независимо от стадии заболевания, была в 4 раза выше, чем у здоровых лиц. В группе сравнения концентрация данного фермента составила 5,2 (95% ДИ: 3,4–6,8) ЕД/л, тогда как у больных ХЛЛ – 21,8 (95% ДИ: 17,6–24,2) ЕД/л ( $p < 0,001$ ). При этом у 204 (89%) концентрация сывороточной ТК превышала верхнюю границу нормы. Минимальное содержание ТК у больных ХЛЛ равнялось 4,9 ЕД/л, максимальное – 130 ЕД/л.

При оценке показателей концентрации ТК в зависи-

мости от пола оказалось, что ее содержание в сыворотке крови у мужчин статистически значимо превышало аналогичный показатель у женщин и составило 23,2 (95% ДИ: 18,5–27,9) ЕД/л и 16 (95% ДИ: 12,4–17,1) ЕД/л соответственно ( $p=0,036$ ). Вероятно, это можно объяснить тем, что ХЛЛ чаще встречается у мужчин, характеризуется в большей степени тяжелым течением и более частым наличием неблагоприятных факторов прогноза. В то же время, концентрация ТК не зависела от возраста больных ( $p=0,096$ ;  $p=0,261$ ).

При изучении концентрации сывороточной ТК в зависимости от стадии ХЛЛ установлено, что у больных с продвинутыми стадиями заболевания (В и С по Vinet) наблюдалось более выраженное повышение концентрации ТК – 25,9 (95% ДИ: 20,7–31,2) ЕД/л, чем у больных, имеющими стадию А – 14,1 (95% ДИ: 12,3–15,8) ЕД/л ( $p < 0,001$ ).

Для установления биологической роли ТК при ХЛЛ была изучена связь между концентрацией данного фермента в сыворотке крови пациентов и такими клинико-лабораторными показателями заболевания, как абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, тип инфильтрации костного мозга лимфоидными элементами, лимфаденопатия и спленомегалия, которые отражают, в определенной степени, распространенность и величину

опухолевой массы, а также параметрами, характеризующими скорость опухолевого роста (время удвоения лимфоцитов, содержание лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови). Выявлено, что у пациентов с соматическим статусом по шкале ECOG  $\geq 2$  баллам, наличием лимфаденопатии и спленомегалии, диффузным типом инфильтрации костного мозга, числом тромбоцитов в крови  $< 100 \times 10^9$ /л, уровнем гемоглобина  $< 110$  г/л, числом лейкоцитов в крови  $> 100 \times 10^9$ /л, абсолютным числом лимфоцитов  $> 50 \times 10^9$ /л, концентрацией ЛДГ  $\geq 480$  ЕД/л, временем удвоения лимфоцитов менее 6 месяцев, содержание ТК в сыворотке крови было статистически значимо выше (табл. 1).

Известно, что приведенные параметры в разной степени определяют прогноз течения ХЛЛ. Поэтому выявленные ассоциативные связи между концентрацией ТК в сыворотке крови и клинико-лабораторными показателями подтверждают прогностическое значение ТК при ХЛЛ.

При анализе содержания ТК в сыворотке крови у больных ХЛЛ в зависимости от этапа заболевания выявлено, что наиболее значительное повышение содержания ТК отмечено у больных с рецидивом опухолевого процесса. Количество фермента в этой группе больных равнялось 43,6 (95% ДИ: 26,6–58,7) ЕД/л, что в 8 раз превышало показатели референсного интервала ( $p < 0,001$ ) и было в 2

Таблица 1

**Содержание ТК в сыворотке крови у больных ХЛЛ в зависимости от клинико-лабораторных показателей**

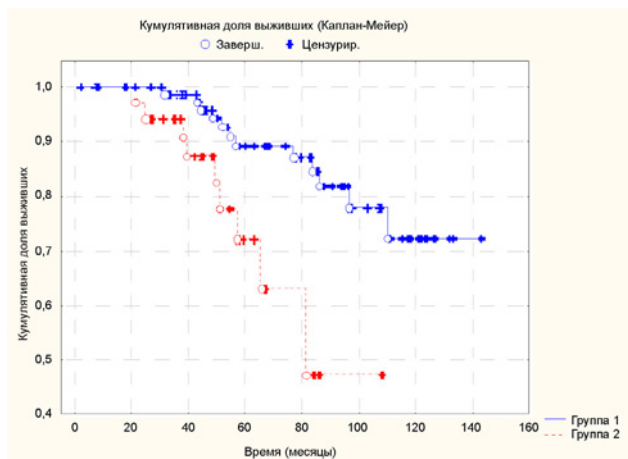
Показатели	Количество больных (n=229)	ТК (ЕД/л)		p
		Среднее значение	95% ДИ	
Возраст:				
< 60 лет	107	21,2	15,8–26,5	0,838
$\geq 60$ лет	122	20,5	17,3–23,7	
Соматический статус по шкале ECOG:				
< 2 баллов	138	15,6	14,0–17,3	<0,001
$\geq 2$ баллов	91	28,9	21,4–36,4	
Лимфаденопатия:				
есть	170	23,8	19,6–27,9	0,002
нет	59	12,4	10,1–14,8	
Тромбоциты:				
< $100 \times 10^9$ /л	26	42,3	19,3–65,4	<0,001
$\geq 100 \times 10^9$ /л	203	18,1	9,6–22,2	
Гемоглобин:				
< 110 г/л	30	36,6	16,2–57,1	<0,001
$\geq 110$ г/л	199	18,5	16,5–20,5	
Лейкоциты:				
< $100 \times 10^9$ /л	137	15,1	13,2–17,4	<0,001
$\geq 100 \times 10^9$ /л	92	27,3	21,0–33,6	
Лимфоциты:				
< $50 \times 10^9$ /л	155	15,3	13,1–17,7	<0,001
$\geq 50 \times 10^9$ /л	74	28,1	21,6–34,7	
ЛДГ:				
< 480 ЕД/л	142	13,4	11,8–15,1	<0,001
$\geq 480$ ЕД/л	87	26,9	21,5–32,4	
Тип инфильтрации костного мозга:				
очаговый	161	16,5	13,2–19,8	0,018
диффузный	68	23,6	19,1–28,1	
Время удвоения числа лимфоцитов:				
< 6 мес	99	34,8	28,3–42,5	<0,001
$\geq 6$ мес	130	11,3	10,3–13,4	

Таблица 2

**Уровень сывороточной ТК у больных ХЛЛ со стадией А в зависимости от варианта течения заболевания**

Показатель	Вариант течения ХЛЛ			$p$
	прогрессирующее (n=31)	индолентное (n=48)	застывшее (n=19)	
ТК, ЕД/л	21,6 (19,9–24,3)	13,2 (11,6–14,9)	5,6 (4,7–6,4)	$p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,001$

Примечание: данные представлены в виде среднего значения и 95% ДИ.



Группа 1 – ТК ≤ 10 ЕД/л, группа 2 – ТК > 10 ЕД/л

Рис. Общая выживаемость больных ХЛЛ в зависимости от содержания сывороточной ТК

раза выше аналогичного значения в группе лиц с впервые выявленным ХЛЛ ( $p < 0,001$ ). В то же время, у больных, достигших полной или частичной ремиссии заболевания, концентрация ТК была более чем в 5,5 раз ниже этого показателя у больных с рецидивом ХЛЛ и составила 7,9 (95% ДИ: 7,4–8,2) ЕД/л ( $p < 0,001$ ), а также более чем в 2,5 раза ниже содержания ТК у первичных больных ( $p < 0,001$ ).

Важно подчеркнуть, что у лиц ХЛЛ с положительным ответом на терапию концентрация ТК зависела от глубины ремиссии. Так, у больных, имеющих полную ремиссию, концентрация ТК равнялась 5,7 (95% ДИ: 5,4–6,8) ЕД/л, что соответствовало содержанию фермента у здоровых лиц. Тогда как у больных с частичной ремиссией концентрация ТК была выше нормы – 10,9 (95% ДИ: 8,6–11,7) ЕД/л ( $p = 0,006$ ).

Особое внимание было обращено на то, что у пациентов, имеющих стадию А ХЛЛ, содержание ТК в сыворотке крови колебалось в значительных пределах: от нормального до очень высокого. В связи с этим представляло интерес изучить уровень сывороточной ТК у больных данной группы в зависимости от варианта течения заболевания. По характеру течения ХЛЛ все больные со стадией А были разделены на 3 группы. Первую группу составили 19 (19%) пациентов с “застывшей” формой ХЛЛ. Во вторую группу вошли 48 (49%) больных с индолентным течением заболевания. В третью группу – 31 (32%) пациент с прогрессирующим течением ХЛЛ. Формиро-

вание групп больных проводили ретроспективно. “Застывшая” форма ХЛЛ характеризовалась минимально выраженными признаками заболевания, которые в течение длительного времени (5 и более лет) оставались стабильными, не наблюдалось нарастания количества лейкоцитов выше первоначального уровня ( $11-30 \times 10^9/л$ ), увеличения периферических лимфатических узлов. У всех больных зарегистрирована очаговая инфильтрация костного мозга зрелыми лимфоцитами, не превышающая 45%. Пациенты данной группы не нуждались в терапии на протяжении 10 и более лет. Индолентное (вялотекущее, медленно развивающееся) течение заболевания констатировали спустя 2 года с момента постановки диагноза. У этих больных на протяжении 24 месяцев не наблюдалось нарастания лейкоцитоза, абсолютного лимфоцитоза, увеличения лимфатических узлов. Печень и селезенка оставались нормальных размеров. Необходимость назначения химиотерапии возникла в среднем через 42 месяца. При прогрессирующем течении ХЛЛ удвоение числа лимфоцитов, увеличение размеров лимфатических узлов, селезенки и печени, развитие анемии и тромбоцитопении отмечалось в ближайшие 24 месяца от момента постановки диагноза. Показания для базисной терапии появились в среднем через 8 месяцев.

Результаты исследования сывороточной ТК показали, что у больных с прогрессирующим течением ХЛЛ концентрация ТК была достоверно выше, чем у пациентов с индолентным течением заболевания и с “застывшей” формой ХЛЛ (табл. 2), что свидетельствует о взаимосвязи уровня ТК в сыворотке крови и активности лейкозного процесса.

В ходе данной работы были обнаружены существенные различия продолжительности жизни больных ХЛЛ в зависимости от содержания ТК в сыворотке крови. При анализе прогностической значимости ТК мы использовали в качестве ее порогового значения уровень в 2 раза превышающий нормальный, который равнялся 10 ЕД/л. У больных, имеющих уровень ТК ≤ 10 ЕД/л, медиана общей выживаемости не достигнута за период наблюдения, тогда как у лиц с концентрацией ТК > 10 ЕД/л она равнялась 79 месяцам ( $p = 0,001$ ) (см. рисунок). Различия оставались статистически значимыми при разделении больных на ранее нелеченных ( $p = 0,025$ ) и леченных ( $p = 0,014$ ). Полученные нами сведения согласуются с данными ряда исследователей о возможности использования порогового уровня 10 ЕД/л ТК в сыворотке крови в качестве предиктора течения ХЛЛ и выживаемости больных.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных ХЛЛ наблюдается повыше-



ние концентрации ТК в сыворотке крови, которое зависит от стадии и варианта течения заболевания. Определение содержания ТК в сыворотке крови у больных в момент постановки диагноза дает дополнительную информацию для прогнозирования ХЛЛ, позволяет предсказать индолентное или прогрессирующее течение заболевания, ответ на терапию и продолжительность жизни больных.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2013 update on diagnosis, risk stratification and treatment // Am. J. Hematol. – 2013. – Vol. 88 (9). – P. 803-816.
2. Stilgenbauer S., Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia. Treatment and genetic risk profile // Internist (Berl). – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 166-170.
3. Al-Madhoun A.S., Tjarks W., Eriksson S. The role of thymidine kinases in the activation of pyrimidine nucleoside analogues // Mini Rev. Med. Chem. – 2004. – Vol. 4 (4). – P. 341-350.
4. Hu C.M., Chang Z.F. Mitotic control of dTTP pool: a necessity or coincidence? // J. Biomed. Sci. – 2007. – Vol. 14 (4). – P. 491-497.
5. Aufderklamm S., Todenhüfner T., Gakis G. et al. Thymidine kinase and cancer monitoring // Cancer Lett. – 2012. – Vol. 316 (1). – P. 6-10.
6. Matthews C., Catherwood M.A., Morris T.C. et al. Serum TK levels in CLL identify Binet stage A patients within biologically defined prognostic subgroups most likely to undergo disease progression // Eur. J. Haematol. – 2006. – Vol. 77 (4). – P. 309-317.
7. Chen Y., Ying M., Chen Y. et al. Serum thymidine kinase 1 correlates to clinical stages and clinical reactions and monitors the outcome of therapy of 1,247 cancer patients in routine clinical settings // Int. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 15 (4). – P. 359-368.
8. Pan Z.L., Ji X.Y., Shi Y.M. et al. Serum thymidine kinase 1 concentration as a prognostic factor of chemotherapy-treated non-Hodgkin's lymphoma patients // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 136 (8). – P. 1193-1199.
9. He E., Xu X.H., Guan H. et al. Thymidine kinase 1 is a potential marker for prognosis and monitoring the response to treatment of patients with breast, lung, and esophageal cancer and non-Hodgkin's lymphoma // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. – 2010. – Vol. 29 (4-6). – P. 352-358.
10. Konoplev S.N., Fritsche H.A., O'Brien S. et al. High serum thymidine kinase 1 level predicts poorer survival in patients with chronic lymphocytic leukemia // Am. J. Clin. Pathol. – 2010. – Vol. 134 (3). – P. 472-477.
11. Di Raimondo F., Giustolisi R., Lerner S. et al. Retrospective study of the prognostic role of serum thymidine kinase level in CLL patients with active disease treated with fludarabine // Ann. Oncol. – 2001. – Vol. 12 (5). – P. 621-625.
12. Xu W., Cao X., Miao K.R. et al. Serum thymidine kinase 1 concentration in Chinese patients with chronic lymphocytic leukemia and its correlation with other prognostic factors // Int. J. Hematol. – 2009. – Vol. 90 (2). – P. 205-211.
13. Molica S., Giannarelli D., Mirabelli R. et al. Unavailability of thymidine kinase does not preclude the use of German comprehensive prognostic index: results of an external validation analysis in early chronic lymphocytic leukemia and comparison with MD Anderson Cancer Center model // Eur. J. Haematol. – 2016. – Vol. 96 (1). – P. 72-77.
14. Binet J.L., Auquier A., Dighiero G. et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis // Cancer. – 1981. – Vol. 48 (1). – P. 198-206.
15. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines // Blood. – 2008. – Vol. 111 (12). – P. 5446-5456.

*Поступила 26.10.2016*

## Сведения об авторах

**Загоскина Тамара Павловна**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 610998, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112.

E-mail: zagoskina@blood.kirov.ru.

**Зотина Екатерина Николаевна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник научно-клинического отдела ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России.

Адрес: 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72.

E-mail: enzotina@mail.ru.

**Шардаков Виктор Иванович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории иммунологии лейкозов ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России.

Адрес: 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72.

**Крюкова Мария Геннадьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии лейкозов ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови» ФМБА России.

Адрес: 610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72.

## СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО МИЕЛОЛЕЙКОЗА: РЕЗУЛЬТАТЫ И СЛОЖНОСТИ

А.С. Лямкина<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, Л.М. Маслова<sup>2</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, М.А. Колесникова<sup>1</sup>, Е.В. Мезит<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск

E-mail: anna\_lyam@mail.ru

## TODAY IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: RESULTS AND DIFFICULTY

A.S. Lyamkina<sup>1</sup>, T.I. Pospelova<sup>1</sup>, L.M. Maslova<sup>2</sup>, I.N. Nechunaeva<sup>2</sup>, M.A. Kolesnikova<sup>1</sup>, E.V. Mezit<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk

Проанализированы результаты терапии хронического миелолейкоза в группе больных (78 человек), получавших терапию иматинибом более 12 месяцев. В результате проводимой терапии полная клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 98,7% больных (77 человек). Полный цитогенетический ответ (ph+<0%) – у 60 (76,9%), большой молекулярный ответ (уровень гена BCR/ABL <0,01%) – у 58,9% (46 человек). Первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 12 человек (15,4%), вторичная (четверо больных утратили ПКГО и ПЦО, двое – ПЦО и БМО) – у 6 человек (7,7%). Из них 9 человек (10,8%) были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (нилотиниб, дазатиниб). На фоне проводимой терапии ингибиторами ИТК 2 поколения у 8 человек сохраняется ПКГО (88,9%), у 5 – достигнут ПЦО (55,5%) и у 4 получен БМО (44,4%). В целом при терапии ИТК I и II поколения ПЦО достигнут у 83,3% пациентов, БМО – у 64,1% обследованных. Проведена оценка общей выживаемости (ОВ) больных при терапии ИТК, медиана ОВ не достигнута, 5-летняя ОВ составила 90%, 10-летняя ОВ составила более 77%, расчетная 15-летняя ОВ – более 60%.

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, полный цитогенетический ответ, большой молекулярный ответ, выживаемость.

We have analyzed the therapy outcomes of chronic myeloid leukemia of patients, received imatinib treatment for more than 12 month. Complete hematologic response (CHO) is attained in 98.7% cases (77 patients), complete cytogenetic response (CCR) (ph+<0%) – in 76.9% cases (60 patients), major molecular response (MMR) – in 58.9% cases (46 patients). The primary resistance to imatinib is observed in 15.4% cases (12 patients), secondary – in 7.7% cases (6 patients – 4 patients have lost the complete hematologic response (CHO) and complete cytogenetic response(CCR) and 2 patients have lost the complete cytogenetic response(CCR) and major molecular response (MMR)). The nine patients of those, who have primary or secondary resistance to imatinib have been treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors (nilotinib, dasatinib) and in 88.9% cases (8 patients) the complete hematologic response (CCR) have been obtained, 5 patients (55.5%) have attained the complete cytogenetic response (CCR) and 4 patients (44.4%) have achieved the major molecular response (MMR). Among all those patients, who have been treated with I and II generations tyrosine kinase inhibitors, 83.3% patients have attained complete cytogenetic response (CCR), 64.1% – major molecular response. We have estimated overall survival (OS) analysis and obtained following results: the median of OS have not been achieved, 5-years OS rate is estimated as 90%, 10-years OS rate – more than 77%, calculated 15-years OS – more than 60%.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, complete cytogenetic response, major molecular response, survival.

### Введение

Более 15 лет прошло со времени внедрения в клиническую практику ингибитора тирозинкиназы (ИТК) I поколения – иматиниба мезилата [17, 41]. До иматиниба лечение Ph-положительного хронического миелолейкоза (ХМЛ) включало применение гидроксимочевины, интерферона-альфа (ИФН-альфа) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (аллоТТСК) [46]. Терапия лекарственными препаратами приводит только к клинико-гематологическому улучшению, тогда как цитогенетический и молекулярный ответ можно получить при проведении аллоТТСК, но использование данного метода терапии ограничено у больных ХМЛ в связи с отсут-

ствием в России регистра доноров костного мозга, а иногда и возрастом пациентов. Внедрение иматиниба привело к быстрому и значительному прогрессу в лечении ХМЛ, однако впоследствии появились данные о развитии резистентности к иматинибу [6, 10, 11, 13, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 32, 43]. С целью ее преодоления разработаны препараты ИТК II поколения [15, 22, 42, 44, 52, 50] (дазатиниб и nilotinib), которые зарегистрированы для применения в случаях резистентности к иматинибу или его непереносимости [16, 24, 26, 27, 33, 38, 41, 45, 49]. На современном этапе при лечении пациентов с хроническим миелолейкозом ставятся более значимые задачи по достижению 100%-й выживаемости больных и сохранению хорошего качества жизни. В связи с этим, согласно меж-

дународным рекомендациям European Leukemia Net, 2013, целью современной терапии хронического миелолейкоза является достижение не только клинико-гематологической ремиссии и полного цитогенетического ответа, но и максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге (большой молекулярный ответ, БМО) и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210<sup>BCR-ABL</sup> (клональной эволюции). На сегодняшний день терапия ХМЛ направлена на полное исчезновение Ph<sup>+</sup> клона в костном мозге. С этой целью проводится таргетная терапия ингибиторами тирозинкиназы (ИТК), что ведет к значительному снижению риска прогрессирования заболевания и увеличению выживаемости больных ХМЛ [3]. На основании исследования IRIS (International Randomized Study of Interferon versus STI571), определена современная концепция лечения ХМЛ, включающая оценку молекулярного ответа [12, 13, 28–30]. В рамках данного исследования показано, что если к 3 месяцам терапии иматинибом снижение уровня транскрипта BCR-ABL составило менее 1 порядка, то риск возникновения резистентности составляет 83%, а вероятность достижения БМО – 13% к 30 месяцам терапии. При снижении более чем на 2 порядка риск резистентности составляет 0% и вероятность достижения БМО – 100% к 30 месяцам терапии [28]. Считается, что увеличение уровня транскрипта BCR-ABL может служить ранним индикатором последующей потери ответа на терапию. Было показано, что двукратное увеличение уровня транскрипта коррелирует с наличием мутаций в гене BCR-ABL и развитием вторичной резистентности [14, 51].

Согласно литературным данным, в процессе терапии полный цитогенетический ответ удается достичь у 75–90% пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии [7–9, 35, 36, 40]. Расчетная медиана выживаемости при лечении иматинибом составляет более 15 лет [7]. Лечение ИТК наиболее эффективно в хронической фазе заболевания, тогда как в фазе акселерации полный гематологический и цитогенетический ответ удается получить лишь в 71 и 24% случаев соответственно, а в фазе бластного криза прогноз остается неблагоприятным, медиана выживаемости составляет всего 6–8 месяцев [5, 23, 41]. Вместе с тем часть больных не достигают полного цитогенетического ответа (ПЦГО) или впоследствии его утрачивают. Риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) при достижении большого молекулярного ответа (БМО) практически приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом БМО получают только около половины пациентов. Клинические исследования по применению новых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – нилотиниба и дазатиниба – в ХФ ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦГО и БМО, а также и по снижению риска трансформации в ФА и БК и увеличению общей выживаемости [4, 48].

В России в последние годы вместо оригинальных препаратов иматиниба используются дженерики, эффективность и безопасность которых требует дополнительного изучения. Дженерик (англ. *generic drug*) – лекарственное

средство, продающееся под международным непатентованным названием, либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. В регионах России существует проблема обеспечения больных ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (нилотинибом и дазатинибом) в связи с высокой стоимостью препаратов и отсутствием их в списке лекарственных средств, предоставляемых по федеральной программе “7 высокозатратных нозологий” [1].

Целью данного исследования явился анализ результатов терапии в группе больных хроническим миелолейкозом в г. Новосибирске в период с 2004 по 2016 гг.

## Материал и методы

С января 2004 г. по июль 2016 г. в Городском гематологическом центре г. Новосибирска наблюдалось 104 больных хроническим миелолейкозом: в хронической фазе (86 человек), фазе акселерации (11 человек) и фазе бластного криза (7 человек).

Группа состояла из 42 мужчин (40,4%) и 62 женщин (59,6%). Возраст пациентов варьировал от 16 до 78 лет, средний возраст пациентов был равен 44,7±18,17 года. В последние годы отмечается устойчивая тенденция к диагностике хронического миелолейкоза в молодом возрасте: 35 больных в исследуемой группе (33,6%) – это молодые пациенты 16–40 лет.

Большинство больных (81 человек, 77,8%) начали принимать ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) в первые 6 месяцев с момента диагностики заболевания, 23 человека (22,1%) получали предшествующую терапию различными цитостатическими препаратами (гидроксимочевинной, курсами малых доз цитозара) и препаратами ИФ-альфа (Интрон, Реаферон), так как диагноз ХМЛ им был установлен до 2005 г.

Группа низкого риска по Sokal [47] диагностирована у 39 больных (37,5%), промежуточного – у 34 (32,7%), высокого – у 31 (29,8%). Всем больным до начала лечения ИТК было проведено цитогенетическое исследование костного мозга для выявления Ph-хромосомы, по показаниям – FISH исследование на наличие транслокации t(9;22). Молекулярный анализ на ген BCR/ABL при диагностике заболевания до 2014 г. проводился по показаниям, с 2014 г. – всем пациентам.

Иматиниб назначался в хронической фазе заболевания в дозе 400–600 мг в сутки, в фазе акселерации – 600–800 мг в сутки, бластного криза – 800 мг в сутки.

Для оценки выживаемости использовался метод подсчета кумулятивной доли выживших (метод Каплан–Мейера), за критерий статистической значимости принималось  $p < 0,05$ .

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и электронных таблиц Excel 2007.

## Результаты и обсуждение

Анализ результатов проводился в группе пациентов, получавших терапию иматинибом более 12 месяцев (у 78 человек). В результате проводимой терапии полная



клинико-гематологическая ремиссия достигнута у 98,7% больных (77 человек).

Частичный цитогенетический ответ ( $ph+<35\%$ ) – у 3 человек (3,8% больных), полный ( $ph+<0\%$ ) – у 60 (76,9%), таким образом, большой цитогенетический ответ получен у 80,7% пациентов.

Большой молекулярный ответ (уровень гена BCR/ABL  $<0,01\%$ ) получен у 58,9% больных (46 человек), при этом стабильный полный молекулярный ответ (отсутствие выявляемого гена BCR/ABL при чувствительности метода  $4.5 - 5 \log$  в течение более 2 лет) – у 38,4% (30 человек).

В группе больных, у которых не удалось получить ПЦО (18 человек) первичная резистентность к иматинибу наблюдалась у 12 обследуемых (15,4%), вторичная – у 6 (7,7%) человек (четверо больных утратили ПКГО и ПЦО, двое – ПЦО и БМО). Мутации гена BCR/ABL выявлены у 2 обследованных: у одного – E255K, E275K и Y253H, у второго – M244T/731. У 6 больных с первичной резистентностью и у всех с вторичной при анализе выписки льготных рецептов и индивидуального ежемесячного расхода иматиниба установлено, что неэффективность терапии возникла в связи с нарушением пациентами дозы и режима приема препарата (12 человек из 18 – 66,6%).

В результате первичной или вторичной резистентности к иматинибу, 9 человек из 18 были переведены на терапию ингибиторами тирозинкиназы 2 поколения (ИТК): 6 человек на терапию препаратом дазатиниб (по 100 – 140 мг в сутки) и 3 больных – на терапию препаратом нилотиниб (800 мг в сутки). На фоне проводимой терапии ИТК 2 поколения у 8 человек из 9 сохраняется полный клинико-гематологический ответ (88,9%), у 5 – достигнут полный цитогенетический ответ (55,5%) и у 4 – большой молекулярный ответ (44,4%).

Таким образом, в целом при терапии ИТК I и II поколения полный цитогенетический ответ достигнут у 83,3% пациентов, большой молекулярный ответ – у 64,1% обследованных.

Переносимость ИТК была удовлетворительной у всех больных, принимающих иматиниб (78 человек). Наблюдались следующие гематологические и не гематологические побочные эффекты: из гематологических отмечена анемия – у 25 человек (32% больных), легкой степени – у 15 человек (19,2%), средней – у 10 (12,8%); тромбоцитопения – у 7 больных (8,2%), преобладала легкой степени тяжести (тромбоциты более 75 тыс. в 1 мкл).

Не гематологические побочные эффекты: диспепсический синдром – у 12 пациентов (15,4%), периорбитальные отеки – у 11 человек (14,1%); аллергические реакции – у 4 человек (5,1%), боли в мышцах и суставах – у 5 больных (6,4%). В целом частота побочных эффектов составляла 66,6%, из них частота токсичности 2–3 степени (требующая временной отмены или корректировки дозы препарата) отмечена в 11,5% (у 9 человек).

При приеме нилотиниба побочные эффекты встречались у 1 пациента из 3 (гиперхолестеринемия, гипергликемия, степень токсичности 1), не требующие корректировки дозы или отмены лекарственного препарата.

При приеме дазатиниба побочные эффекты наблюдались у 3 пациентов из 6 (лейкопения, тромбоцитопения, степень токсичности 1–2), требующие временной

отмены или снижения дозы принимаемого препарата.

В группе больных, получавших современную терапию ингибиторами тирозинкиназы, медиана общей выживаемости (ОВ) не достигнута, 5-летняя ОВ на ИТК I и II поколения составила 90%, 10-летняя ОВ составила 77%, расчетная 15-летняя ОВ – 62%. Данные показатели соответствуют результатам других авторов: Druker B.J. (2006), Kantarjian H.M. (2012), Henkes M. (2008), Зарицкого А.Ю. (2007) [2, 20, 37, 39].

Летальность пациентов за период с 2004 по 2016 гг. составила 20,2% (21 человек). При анализе выписки льготных рецептов на иматиниб, ежемесячного и ежегодного индивидуального расхода препарата установлено, что у 11 пациентов (52,4%) это было определено развитием первичной и вторичной резистентности к терапии ИТК и прогрессированием основного заболевания в результате постоянного нарушения больными рекомендаций врача и режима приема иматиниба. У 5 человек (23,8% случаев) летальность была связана с имеющейся у пациента сопутствующей патологией при достижении полного цитогенетического и большого молекулярного ответа (вторые опухоли – у двух человек, патология сердечно-сосудистой системы – у троих). Только в 23,8% случаев (5 больных) летальность связана с первичной резистентностью к ИТК и прогрессированием ХМЛ.

## Заключение

Таким образом, благодаря современным методам терапии хронического миелолейкоза, в настоящее время можно говорить не только об увеличении продолжительности жизни и улучшении качества жизни больных при этом заболевании, но и о достижении длительной стойкой цитогенетической и молекулярной ремиссии. Возможность получения ответа тем выше, чем раньше от момента установления диагноза назначена терапия и чем лучше больной соблюдает рекомендации по дозировке и режиму приема препаратов.

Наблюдение за эффективностью терапии необходимо осуществлять, следуя рекомендациям European Leukemia Net, 2013 г. с регулярным контролем показателей гемограммы, миелограммы, цитогенетического исследования костного мозга и молекулярного исследования на уровень экспрессии гена BCR/ABL. Неудача терапии, прогрессирование в фазу акселерации и бластного криза связаны с первичной и вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназы, при этом более чем в половине случаев причина этому – плохая приверженность пациентов к проводимому лечению.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Виноградова О.Ю., Куликов С.М., Куцев С.И. и др. Проблемы организации лечения хронического миелолейкоза в России // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2011. – Т. 4, № 4. – С. 292–297.
2. Зарицкий А.Ю., Ломана Е.Г., Виноградова О.Ю., и др. Факторы прогноза при терапии иматиниба мезилатом у больных в хронической фазе Ph-позитивного хронического миело-

- лейкоза: данные многоцентрового нерандомизированного исследования в России // *Терапевтический архив*. – 2007. – Т. 79, № 8. – С. 17–22.
3. Зарицкий А.Ю., Ломаи Э.Г., Виноградова О.Ю. и др. Результаты многоцентрового исследования терапии Гливекком больных хроническим миелолейкозом в хронической фазе // *Гематология и трансфузиология*. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 13–17.
  4. Ломаи Э.Г., Зарицкий А.Ю. Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза // *Современная онкология, экстравыпуск*. – С. 7–12.
  5. Лорие С.С., Курова Е.С., Семочкин С.В., Туркина А.Г. и др. Эффективность и безопасность терапии иматиниб мезилатом (Гливекком) больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 66–67.
  6. Мартынкевич И.С., Мартыненко Л.С., Иванова М.П., и др. Дополнительные хромосомные aberrации у пациентов с хроническим миелолейкозом // *Гематология и трансфузиология*. – 2007. – Т. 52, № 2. – С. 28–35.
  7. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2005. – С. 4–5.
  8. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2008. – С. 3–6.
  9. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (Гливекком) в хронической фазе миелолейкоза // *Терапевтический архив*. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 62–67.
  10. Apperley J.F. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Lancet Oncol*. – 2007. – Vol. 8. – P. 1018–1029.
  11. Apperley J.F. Part II: Management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia // *Lancet Oncol*. – 2007. – Vol. 8. – P. 1116–1129.
  12. Baccarani M., Saglio G., Goldman J. et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet // *Blood*. – 2006, Sep. 15. – Vol. 108 (6). – P. 1809–1820.
  13. Branford S., Cross N.C.P., Hochhaus A. et al. Rationale for the recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts in patients with chronic myeloid leukemia // *Leukemia*. – 2006. – Vol. 20 (11). – P. 1925–1930.
  14. Branford S., Rudzki Z., Parkinson I. et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – P. 2926–2932.
  15. Burgess M., Skaggs B.J., Shah N.P. et al. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance // *PNAS*. – 2005. – Vol. 102. – P. 3395–3400.
  16. Deininger M.W. Nilotinib // *Clin Cancer Res*. – 2008. – Vol. 14. – P. 4027–4031.
  17. Druker B.J., Talpaz M., Resta D.J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 1031–1037.
  18. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of BCR-ABL-positive cells // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2. – P. 561–566.
  19. Druker B.J. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML // *Blood*. – 2008. – Vol. 112. – P. 4808–4815.
  20. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 7, No. 355 (23). – P. 2408–17.
  21. Goldman J.M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era // *Blood*. – 2007. – Vol. 110. – P. 2828–2837.
  22. Golemovic M., Verstovsek S., Giles F. et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of BCRABL, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia // *Clin. Cancer Res*. – 2005. – Vol. 11. – P. 4941–4947.
  23. Gordon M.Y. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment // *Brit. J. Haematol.* – 1996. – Vol. 95. – P. 10–20.
  24. Hehlmann R., Berger U., Pfirrmann M. et al. Drug treatment is superior to allografting as firstline therapy in chronic myeloid leukemia // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – P. 4686–4692.
  25. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. on behalf of the European LeukemiaNet: Chronic myeloid leukemia // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 342–350.
  26. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib // *Leukemia*. – 2008. – Vol. 22. – P. 1200–1206.
  27. Hochhaus A., Kantarjian H.M., Baccarani M. et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy // *Blood*. – 2007. – Vol. 109. – P. 2303–2309.
  28. Hughes T., Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukemia // *Blood Rev.* – 2006. – Vol. 20 (1). – P. 29–41.
  29. Hughes T., Deininger M., Hochhaus A. et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results // *Blood*. – 2006. – Vol. 108 (1). – P. 28–37.
  30. Hughes T.P., Kaeda J., Branford S. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349 (15). – P. 1423–1432.
  31. Jabbour E., Cortes J.E., Giles F. et al. Current and emerging treatment options in chronic myeloid leukemia // *Cancer*. – 2007. – Vol. 109. – P. 2171–2181.
  32. Jabbour E., Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* – 2007. – Vol. 44, Suppl. 1. – S1–S150.
  33. Kantarjian H., Giles F., Wunderle L. et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2542–2551.
  34. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlag N. et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: A randomized phase 2 trial // *Blood*. – 2008. – Vol. 109. – P. 5143–5150.
  35. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses // *Blood*. – 2003. – Vol. 101. – P. 97–100.
  36. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results // *Clin. Cancer Res*. – 2002. – Vol. 8. – P. 2177–2187.
  37. Kantarjian H.M., O'Brien S., Garcia-Manero G. et al. Very long-term follow-up results of imatinib mesylate therapy in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alpha therapy // *Cancer*. – 2012. – Vol. 118 (12). – P. 3116–22.
  38. Kantarjian H.M., Giles F., Gattermann N. et al. Nilotinib (AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following

- imatinib resistance and intolerance // *Blood*. – 2008. – Vol. 110. – P. 3540–3546.
39. Henkes M., van der Kuip H., E Aulitzky W. Therapeutic options for chronic myeloid leukemia: focus on imatinib (Gleevec®, Gleevec™) // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2008. – Vol. 4 (1). – P. 163–187.
40. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.
41. Plosker G.J., Robinson D.M. Nilotinib // *Drugs*. – 2008. – Vol. 68. – P. 449–459.
42. Puttini M., Coluccia A.M.L., Boschelli F. et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel src-abl inhibitor, against imatinib-resistant BCR-ABL neoplastic cells // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 11314–11322.
43. Quintas-Cardama A., Cortes J. Molecular biology of BCR-ABL1-positive chronic myeloid leukemia // *Blood*. – 2009. – Vol. 113. – P. 1619–1630.
44. Shah N, Tran C, Lee FY, et al: Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. – 2004. – 305:399–401.
45. Shah N.P., Kantarjian H.M., Kim D.W. et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3204–3212.
46. Silver R.T., Woolf S.H., Hehlmann R. et al. An evidencebased analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: Developed for the American Society of Hematology // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 1517–1536.
47. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., Tura S., Gomez G.A. et al. // *Blood*. – 1984. – Vol. 63. – P. 789–799.
48. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia // *Clin. Cancer Res.* – 2006. – Vol. 12 (24). – P. 7374–7379.
49. Talpaz M., Shah P.S., Kantarjian H. et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2531–2541.
50. Tokarski J.S., Newitt J.A., Chang C.Y.J. et al. The structure of dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutation // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 5790–5797.
51. Wang L., Knight K., Lucas C. et al. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91. – P. 235–239.
52. Weisberg E., Manley P.W., Breitentein W. et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL // *Cancer Cell*. – 2005. – Vol. 7. – P. 129–141.

Поступила 23.11.2016

### Сведения об авторах

**Лямкина Анна Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: anna\_lyam@mail.ru.

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Маслова Людмила Михайловна**, заведующая гематологическим консультационным центром ГБУЗ НСО “ТКБ № 2”, г. Новосибирск.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Нечунаева Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, зав. отделением гематологии ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 2”, г. Новосибирск.

E-mail: nech\_ir@mail.ru.

**Колесникова Мария Александровна**, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: marija.com.ka@mail.ru.

**Мезит Елена Викторовна**, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

E-mail: post\_gem@mail.ru.



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ДЖЕНЕРИКОВ ИМАТИНИБА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ

А.С. Лямкина, А.И. Аутеншлюс, П.Н. Мирошников, А.В. Дубровин

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России  
E-mail: anna\_lyam@mail.ru

## EFFICACY OF APPLICATION OF GENERIC IMATINIB IN PATIENTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

A.S. Lyamkina, A.I. Autenshlyus, P.N. Miroshnikov, A.V. Dubrovin

Novosibirsk State Medical University

У 55 пациентов, принимающих дженерик иматиниба Филахромин, была изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через  $24 \pm 3$  часа после последнего приема препарата (Strough). При остаточной концентрации иматиниба в сыворотке крови 900 и более нг/мл число больных, достигших ПЦГО и БМО, было достоверно выше ( $p < 0,05$ ). При исходном лечении оригинальным препаратом иматиниба – Гливеком в сравнении с дженериком Филахромином – частота достижения полного клинико-гематологического ответа была одинаковой, а вероятность достижения полного цитогенетического ответа была выше при лечении Гливеком (89,5 и 73,3% соответственно), однако достоверных различий не получено. Частота достижения большого молекулярного ответа оказалась значимо выше при терапии Гливеком, чем при применении Филахромина (78,9 и 33,3% соответственно,  $c < 0,01$ ). Побочные эффекты при применении Филахромина встречались чаще (у 66,6% больных), чем при применении оригинального препарата (44,7%).

**Ключевые слова:** хронический миелолейкоз, ингибиторы тирозинкиназы, концентрация иматиниба.

We have measured the residual concentration of imatinib in blood serum of patients, who have been treated with generic imatinib (Philachromin) in  $24 \pm 3$  hours after last administration. Patients, who have residual serum blood level of imatinib higher 900 ng/ml, have attained complete hematologic response (CHO) and major molecular response (MMR) more often, than patients, who have lower level ( $p < 0.05$ ). To compare treatment outcomes of original imatinib (Glivek) and generic imatinib (Philachromin) as initial therapy for CML, we have obtained no statistical differences in frequency of achieving of complete hematological response. The likelihood of achieving the complete cytogenetic response (CCR) is higher in patients, treated with original imatinib, than generic (89.5 and 73.3% respectively), as well as the frequency of achieving complete molecular response (78.9 and 33.3% respectively,  $c < 0.01$ ). Adverse effects of generic imatinib have been observed more often, than adverse effects of original imatinib (66.6 and 44.7% respectively).

**Key words:** chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors imatinib concentrations.

### Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – тяжелое клональное миелолипролиферативное заболевание, развивающееся в результате злокачественной трансформации в ранних предшественниках кроветворения [14, 15]. Наиболее изучен цитогенетический маркер ХМЛ, который получил название филадельфийской хромосомы (Ph+) – приобретенная хромосомная транслокация t (9; 22) (q34; q11) между 9 и 22 хромосомами, в результате чего на 22 хромосоме образуется химерный ген BCR-ABL. Продукт химерного гена BCR-ABL (белок с высокой тирозинкиназной активностью) – тирозинкиназа p210<sup>BCR-ABL</sup> способен к аутофосфорилированию, приводящему к автономной активности клетки и практически полной ее независимости от внешних регуляторных механизмов. После присоединения аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) BCR-ABL-тирозинкиназа начинает фосфорилирование различных белков, участвующих практически во всех процессах жизнедеятельности клетки. Активируется множество сигнальных путей как усиливающих пролиферацию

клетки, так и подавляющих апоптоз [21–24, 29, 31]. Усиленная пролиферативная активность и снижение чувствительности к апоптотическим сигналам приводит к быстрому накоплению лейкемических клеток. Характерный признак ХМЛ – способность к выходу незрелых клеток в периферическую кровь. В исследованиях Durig J. и др. и Peled A. и др. показано, что в гемопоэтических клетках, экспрессирующих ген BCR-ABL, снижена способность к связыванию с фибронектином. Нарушение адгезии клеток со стромой является следствием взаимодействия F-актина с актинсвязывающим участком белка p210<sup>BCR-ABL</sup>, что, вероятно, приводит к ослаблению взаимодействия клетки с белками цитоскелета, снижению контакта со стромой в костном мозге и к выходу незрелых клеток в периферическую кровь [13, 28]. Таким образом, усиление пролиферативной активности опухолевых клеток, снижение чувствительности к апоптозу, нарушение процессов дифференцировки и повышенная способность незрелых гемопоэтических клеток-предшественников к выходу из костного мозга в периферическую кровь, постепенная полная потеря зависимости от BCR-ABL-тирозинки-



назы являются основными характеристиками лейкомиических клеток при хроническом миелолейкозе [23, 32].

Современная терапия ХМЛ стремится к нескольким целям: достижение полной клинико-гематологической ремиссии (КГР), полного цитогенетического ответа (ПЦО) и большого молекулярного ответа (БМО) (максимально возможное сокращение количества клеток опухолевого клона в костном мозге, более чем в 1000 раз, и предотвращение появления опухолевых клонов, независимых от белка p210<sup>BCR-ABL</sup>). Убедительно доказано, что получение цитогенетического ответа приводит к значительному увеличению выживаемости больных хроническим миелолейкозом [11, 12]. Получение БМО и стабильное снижение уровня транскрипта гена BCR-ABL является достоверным предиктором длительного сохранения КГР и ПЦО, тогда как нарастание уровня транскрипта указывает на увеличение клеток опухолевого клона и возможную потерю ПЦО [10, 25].

Появление новых лекарственных препаратов, ингибиторов атипичной тирозинкиназы (ИТК), коренным образом изменило прогноз течения заболевания у больных ХМЛ. Данный вид терапии сопоставим с аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) по эффективности, а по безопасности – радикально превосходит ее [20]. Согласно данным ретроспективного анализа, в 2001 г. ХМЛ был наиболее частым показанием для проведения аллоТГСК, тогда как в 2005 г., вскоре после появления иматиниба, он стал занимать лишь 8-ое место среди других заболеваний, при которых проводилась трансплантация костного мозга. Согласно литературным данным, полный цитогенетический ответ удается добиться у 75–90% пациентов, получающих иматиниб в качестве терапии первой линии [7, 8, 9, 18, 20, 26]. Расчетная медиана выживаемости при лечении иматинибом составляет более 15 лет [26]. Лечение ИТК наиболее эффективно в хронической фазе заболевания, тогда как в фазе акселерации полный гематологический и цитогенетический ответ удается достичь лишь в 71 и 24% случаев соответственно, а в фазе бластного криза прогноз остается неблагоприятным, медиана выживаемости составляет всего 6–8 месяцев [5, 27, 15]. Анализ результатов терапии ХМЛ свидетельствует о том, что у части больных не удается достичь полного цитогенетического ответа (ПЦГО), или впоследствии он утрачивается.

При достижении полного цитогенетического ответа в фазу акселерации (ФА) или бластного криза (БК) риск цитогенетического рецидива и прогрессии болезни практически приближается к нулю, однако на фоне терапии иматинибом его получают только около половины пациентов. Еще более редки случаи достижения полного молекулярного ответа (ПМО). Клинические исследования по применению новых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – нилотиниба и дазатиниба – в ХФ ХМЛ доказали их преимущество перед иматинибом в получении ПЦГО и БМО, а также и по снижению риска трансформации в ФА/БК и увеличению общей выживаемости [4, 30]. В настоящее время, согласно критериям J.E. Sokal [17] и EUTOS [16], выделяют группу низкого, промежуточного и высокого риска. ИТК показали эффективность в лечении больных всех групп риска, однако наилучшие результаты по-

лучены при лечении пациентов из группы низкого риска. Двухлетняя выживаемость больных, относящихся к группе низкого риска составляет 98%, к группе промежуточного риска – 86,4% и к группе высокого риска – 35,6%. Трехлетняя выживаемость составляет 78,8, 55,6 и 23,8% соответственно [1]. У части больных с хроническим миелолейкозом из группы высокого риска, получающих монотерапию иматинибом, наблюдается первичная или вторичная резистентность к проводимой терапии. Среди механизмов развития резистентности к терапии иматинибом главная роль отводится мутациям киназного домена гена BCR-ABL [19].

В России в последние годы вместо оригинальных препаратов иматиниба используются дженерики, эффективность и безопасность которых требует дополнительного изучения. Дженерик (англ. *generic drug*) – лекарственное средство, продающееся под международным непатентованным названием, либо под патентованным названием, отличающимся от фирменного названия разработчика препарата. Отличающиеся от оригинального препарата остаточная концентрация препарата или количество побочных эффектов могут приводить к развитию первичной и вторичной резистентности, снижению приверженности пациентов к лечению и, в итоге, к снижению эффективности терапии.

Одним из способов оценки вероятности достижения полного цитогенетического и большого молекулярного ответа, а также токсичности препарата является изучение остаточной концентрации в сыворотке крови через  $24 \pm 3$  часа после последнего приема препарата ( $C_{trough}$ ), то есть перед очередным приемом иматиниба. Значимость этого метода показана в исследованиях, проведенных ранее у пациентов, принимающих оригинальный иматиниб – Гливек® [2, 3, 6].

Широкий диапазон имеющихся в настоящее время ИТК требует создания единой программы помощи больным хроническим миелолейкозом, достаточного финансирования из средств федерального и регионального бюджета, своевременного проведения современных цитогенетических и молекулярных методов исследования не только для диагностики, но и для мониторинга эффективности терапии всеми видами используемых ингибиторов тирозинкиназы.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности применения дженерика иматиниба у больных хроническим миелолейкозом.

## Материал и методы

С января 2004 по июль 2016 гг. в ГБУЗ Городской клинической больницы № 2 на учете состояли 104 больных хроническим миелолейкозом: в хронической фазе – 86 пациентов, в фазе акселерации – 11 человек и в фазе бластного криза – 7 человек.

В группу вошли 40,4% мужчин (42 человека) и 59,6% женщин (62 человека). Средний возраст больных составил  $44,7 \pm 18,2$  года (от 16 до 78 лет), из всей группы обследуемых 81 пациент (77,8%) начал принимать ингибиторы тирозинкиназы (ИТК) сразу после установления диагноза хронический миелолейкоз (в первые 6 месяцев), а 23 человека (22,1%) получали различную предшеству-

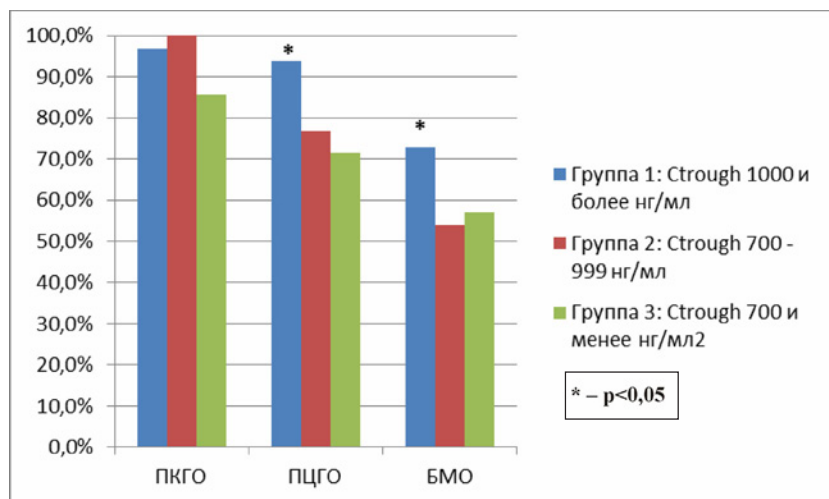


Рис. 1. Результаты лечения Филахромином (частота достижения полного клинико-гематологического, полного цитогенетического и большого молекулярного ответа) в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3

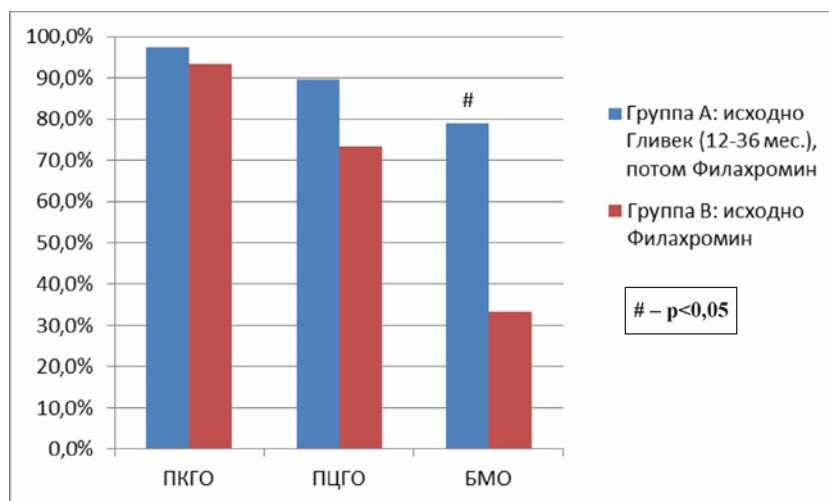


Рис. 2. Результаты лечения иматинибом (частота достижения полного клинико-гематологического, полного цитогенетического и большого молекулярного ответа) в группе А (исходно получающей Гливек, а потом переведенной на терапию Филахромином) по сравнению с группой В (исходно получающей Филахромин)

ющую терапию (гидроксимочевинной, препаратами ИФ-α (Инtron, Реаферон), курсами малых доз цитозара), так как диагноз ХМЛ им был установлен до 2005 г. Группа низкого риска по Sokal диагностирована у 39 человек (37,5%), промежуточного – у 34 (32,7%), высокого – у 31 (29,8%).

Иматиниб назначали в дозе 400–600 мг в сутки (в хронической фазе заболевания), 600–800 мг в сутки (в фазе акселерации), 800 мг в сутки в фазе бластного криза. С 2014 г. все пациенты с оригинального иматиниба (Гливек) были переведены на препарат дженерик иматиниба: Филахромин, однако у 5 пациентов после перевода с Гливек на Филахромин появились признаки непереносимости препарата: диспепсические явления, боли в мышцах, суставах (уровень токсичности 2–3), в связи с чем ухудшилась приверженность пациентов к лечению. Пос-

ле замены препарата Филахромин на препарат Имаглив степень выраженности побочных эффектов от терапии уменьшилась до уровня 0–1.

С целью мониторинга эффективности и безопасности препарата Филахромин у 55 пациентов была изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через 24±3 часа после последнего приема иматиниба (Филахромина) ( $C_{trough}$ ) (то есть перед очередным приемом иматиниба) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 и электронных таблиц Excel 2007. При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m). Значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия хи-квадрат, статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У 55 пациентов, продолжающих принимать иматиниба мезилат (Филахромин), была изучена остаточная концентрация иматиниба в сыворотке крови через 24±3 часа после последнего приема ( $C_{trough}$ ), то есть перед очередным приемом иматиниба. Ранее уже было доказано влияние остаточной концентрации оригинального иматиниба (Гливек) на эффективность терапии хронического миелолейкоза [2, 3, 6]. В данных клинических исследованиях показано, что имеются досто-

верные различия в вероятности достижения ПЦО и БМО при  $C_{trough}$  менее 700 нг/мл, а также в диапазоне от 700 до 1000 нг/мл и более 1000 нг/мл. При более высоких концентрациях достоверных различий не было получено.

В исследуемой группе уровень остаточной концентрации иматиниба (Филахромина) варьировал от 390 до 4370 нг/мл, средний уровень составил 1496,9 нг/мл. С целью оценки эффективности терапии у больных, получающих Филахромин, все пациенты были разделены на 3 группы: с уровнем концентрации менее 700 нг/мл, 700–999 нг/мл и 1000 и более нг/мл. У двух первично резистентных пациентов концентрация иматиниба составила 4340 и 4370 нг/мл, эти больные регулярно нарушали режим и дозу приема препарата, в связи с вероятным нарушением правил подготовки и забора крови для проведения исследования у этих больных их результаты было решено исключить из дальнейшего анализа. Полученные

результаты сравнивались с результатами аналогичных исследований по изучению концентрации Гливекса [2, 3, 6].

В группу 1 с остаточной концентрацией иматиниба в сыворотке крови через  $24 \pm 3$  часа после последнего приема ( $C_{\text{trough}}$ ) более 1000 нг/мл вошли 33 человека (62,3%), средняя концентрация иматиниба мезилата составила 1787,27 нг/мл. В данной группе полный клинико-гематологический ответ (ПКГО) получен у 32 человек (96,9%), полный цитогенетический ответ (ПЦГО) – у 31 (93,9%), большой молекулярный ответ (БМО) – у 24 (72,7%). Согласно данным литературы, в группе пациентов, принимающих Гливекс, ПЦГО получен у 81,3% больных, а БМО – у 81,5% [2, 3, 6].

В группу 2 с остаточной концентрацией иматиниба в сыворотке крови через  $24 \pm 3$  часа после последнего приема ( $C_{\text{trough}}$ ) 700–999 нг/мл вошли 13 человек (24,5%), средняя концентрация иматиниба составила 906,92 нг/мл. В этой группе ПКГО получен у всех обследованных, ПЦГО – у 10 из 13 (76,9%), БМО – у 7 (53,8%). По данным литературы – у 100, 77,5 и 65,2% соответственно.

В группу 3 с остаточной концентрацией иматиниба в сыворотке крови через  $24 \pm 3$  часа после последнего приема ( $C_{\text{trough}}$ ) менее 700 нг/мл вошли 7 человек (13,2%), средняя концентрация иматиниба 521,42 нг/мл. ПКГО в этой группе получен у 6 человек из 7 (85,7%), ПЦГО – у 5 (71,4%), БМО – у 4 (57,1%). По данным литературы, ПЦГО у 48,1%, БМО – у 43,2% обследованных.

Таким образом, при концентрации иматиниба (Филахромина) в сыворотке крови через  $24 \pm 3$  часа после последнего приема ( $C_{\text{trough}}$ ) 1000 и более нг/мл число больных, достигших ПЦГО и БМО, статистически значимо выше ( $s < 0,05$ ).

Гематологические (тромбоцитопения, нейтропения, анемия легкой и средней степени) и не гематологические побочные эффекты (периорбитальные отеки и отечность лица, задержка жидкости, диспепсия, боли в мышцах, суставах, дерматит, сыпь) встречались в группе 1 у 20 больных (54,1%), из них степень тяжести II – III у 3 человек (8,1%). В группе 2 побочные эффекты встречались у 11 пациентов (68,8%), а степень тяжести II – III наблюдалась у 4 больных (25%). Более высокая частота побочных эффектов от приема иматиниба и более высокая частота степени тяжести II – III в группе 2 могут привести к нарушению режима приема препарата пациентами, к снижению остаточной концентрации иматиниба в сыворотке крови и снижению эффективности терапии.

Все пациенты (53 человека) также были разделены на 2 группы (А и В) по длительности заболевания: больные из группы А болели 4 и более лет, они получали в первые 18 месяцев после диагностики заболевания препарат Гливекс, на котором были достигнуты ответы (ПКГО, ПЦГО, БМО), а потом были переведены на Филахромин. Пациенты из группы В болели 1–3 года, получали исходно терапию Филахромин.

В группе А (38 пациентов) полный клинико-гематологический ответ достигнут у 37 человек (97,4%), полный цитогенетический ответ – у 34 (89,5%), большой молекулярный ответ – у 30 больных (78,9%). В группе В (15 человек) полный клинико-гематологический ответ достигнут у 14 человек (93,3%), полный цитогенетический от-

вет – у 11 (73,3%), большой молекулярный ответ – у 5 больных (33,3%).

Частота встречаемости гематологических (тромбоцитопения, нейтропения, анемия легкой и средней степени) и не гематологических (периорбитальные отеки и отечность лица, задержка жидкости, диспепсия, боли в мышцах, суставах, дерматит, сыпь) побочных эффектов составляла в группе А – 55,2% (21 человек), при этом до перевода на терапию Филахроминем побочные эффекты наблюдались только у 17 больных (44,7%), получающих терапию Гливексом.

В группе В, получающей только терапию дженериком иматиниба Филахроминем, побочные эффекты встречались у 66,6% больных (10 человек). Выраженная степень токсичности (2 или 3), требующая замены препарата на препарат второго поколения или другого производителя, в группе А встречалась у 4 больных (10,5%), в группе В – у 5 (33,3%).

## Заключение

При исходном лечении оригинальным препаратом иматиниба Гливексом и дженериком Филахроминем вероятность достижения полного клинико-гематологического ответа одинаковая, вероятность достижения полного цитогенетического ответа незначительно выше при лечении Гливексом (89,5% и 73,3% соответственно), однако статистически значимого различия не выявлено. Частота достижения большого молекулярного ответа достоверно выше при терапии Гливексом, чем при применении Филахромина (78,9% и 33,3% соответственно,  $s < 0,01$ ). Побочные эффекты при применении Филахромина встречаются чаще (у 66,6% больных), чем при применении оригинального препарата (44,7%).

## Выводы

Появление ингибиторов тирозинкиназы принципиально изменило наше представление о возможностях консервативной терапии Ph+ хронического миелолейкоза. Контроль за соблюдением больным режима приема ИТК, а также за биодоступностью лекарственных препаратов можно осуществлять с помощью исследования остаточной концентрации уровня иматиниба в сыворотке крови через 24 часа после последнего приема препарата. При сравнении эффективности и безопасности применения оригинального иматиниба и дженериков оригинальный препарат демонстрирует большую эффективность на молекулярном уровне и меньшее количество побочных эффектов при использовании. Эффективность и безопасность применения дженериков иматиниба при хроническом миелолейкозе нуждается в дальнейшем изучении.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Абдулкадыров К.М., Бессмельцев С.С., Рукавицын О.А. Хронический миелолейкоз. – СПб.: СпецЛит, 1998. – 464 с.
2. Куцев С.И. Генетический мониторинг таргетной терапии хронического миелоидного лейкоза: автореф. дисс. ... докт.



- мед. наук. – М., 2009. – 45 с.
3. Куцев С.И., Оксенюк О.С., Кравченко Е.Г. и др. Лекарственный мониторинг терапии хронического миелолейкоза иматинибом // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – Т. 3, № 1. – С. 1–9.
  4. Ломаия Э.Г., Зарицкий А.Ю. Нилотиниб – новый этап успеха в терапии хронического миелолейкоза. // Современная онкология, экстравыпуск. – С. 7–12.
  5. Лорие С.С., Курова Е.С., Семочкин С.В., Туркина А.Г. и др. Эффективность и безопасность терапии иматиниб мезилатом (Гливеком) больных хроническим миелолейкозом в фазе акселерации // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 66–67.
  6. Оксенюк О.С. Влияние концентрации иматиниба в плазме крови на эффективность терапии хронического миелоидного лейкоза // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – М., 2011. – 26 с.
  7. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2005. – С. 4–5.
  8. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д. Практические рекомендации по лечению больных хроническим миелолейкозом. – М., 2008. – С. 3–6.
  9. Туркина А.Г., Хорошко Н.Д., Дружкова Г.А. и др. Эффективность терапии иматиниба мезилатом (Гливеком) в хронической фазе миелолейкоза // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 8. – С. 62–67.
  10. Туркина А.Г., Чельшова Е.Ю. Цитогенетический и молекулярный ответ – ранние маркеры эффективности терапии Гливеком больных Ph+ хроническим миелолейкозом // Фарматека. – 2004. – № 18. – С. 48–54.
  11. Хорошко Н.Д., Туркина А.Г., Кузнецов С.В. и др. Хронический миелолейкоз – успехи современного лечения и перспективы // Гематология и трансфузиология. – 2001. – № 4. – С. 7–12.
  12. Allan N.C., Richards S.M., Sheperd P.C.A. et al. UK Medical Research Council randomised multicentre trial of interferon- $\alpha$  in chronic myeloid leukemia: improved survival irrespective of cytogenetic response // The Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1392–139.
  13. Durig J., Rosenthal S., Elmaagacli A. et al. Biological effects of stroma-derived factor-1 alpha on normal and CML CD34+ haemopoietic cells // Leukemia. – 2000. – Vol. 14 (9). – P. 1652–1660.
  14. Fialkow P.J., Jacobson R.J., Papayannoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage // Am. J. Med. – 1997. – Vol. 63. – P. 125–130.
  15. Gordon M.Y. Cellular and molecular mechanisms in chronic myeloid leukemia: biology and treatment // Brit. J. Haematol. – 1996. – Vol. 95. – P. 10–20.
  16. Hasford J., Pfirrmann M., Hehlmann R. et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia // Blood. – 2011. – Vol. 118 (3). – P. 686–92.
  17. Sokal J.E., Cox E.B., Vaccarani M. et al. // Blood. – 1984. – Vol. 63. – P. 789–799.
  18. Kantarjian H.M., Cortes J.E., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses // Blood. – 2003. – Vol. 101. – P. 97–100.
  19. Kantarjian H.M., Hochhaus A., Cortes J. et al. Высокая эффективность и безопасность Нилотиниба у пациентов в хронической фазе хронического миелоидного лейкоза с резистентностью к иматинибу или непереносимостью иматиниба // Blood. – 2007. – Vol. 110. – 226a (abs.735).
  20. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome-positive chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon-alpha: follow-up results // Clin. Cancer Res. – 2002. – Vol. 8. – P. 2177–2187.
  21. Kloetzer W.S., Kurzrock R., Smith L. et al. The human cellular abl gene product in the chronic myelogenous leukemia cell line K-562 has associated tyrosine protein kinase activity // Virology. – 1985. – Vol. 140. – P. 230–238.
  22. Kurzrock R., Kantarjian H.M., Druker B.J. et al. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 138 (10). – P. 819–830.
  23. Lugo T.G., Pendergast A.M., Muller A.J. et al. Tyrosin kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products // Science. – 1990. – Vol. 247. – P. 1079–1082.
  24. McWhirter J.R., Wang J.Y. Activation of tyrosinase kinase and microfilament-binding functions of c-abl by bcr sequences in bcr/abl fusion proteins // Mol. Cell. Biol. – 1992. – Vol. 11. – P. 1553–1565.
  25. Moravkova et al. Polymerase Chain Reaction Analyses Should Be Used as a Basis for Clinical Decision Making in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia // Blood. – 1999. – Vol. 94. – P. 3609–11.
  26. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.
  27. O'Brien S., Guilhot F., Larson R. et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 994–1004.
  28. Peled A., Hardan I., Trakhtenbrot L. et al. Immature leukemic CD34+CXCR4+ cells from CML patients have lower integrin-dependent migration and adhesion in response to the chemokine SDF-1 // Stem cells. – 2002. – Vol. 20 (3). – P. 259–266.
  29. Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia giemsa starting // Nature. – 1973. – Vol. 243. – P. 290–303.
  30. Soverini S., Colarossi S., Gnani A. et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia // Clin. Cancer Res. – 2006. – Vol. 12 (24). – P. 7374–7379.
  31. Steelman L.S., Pohnert S.C., Shelton J.G. et al. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis // Leukemia. – 2004. – Vol. 18 (2). – P. 189–218.
  32. Van Etten R.A. Cycling, stressed-out and nervous of c-abl // Trend Cell. Biol. – 1999. – Vol. 9. – P. 179–186.

Поступила 07.11.2016

### Сведения об авторах

**Лямкина Анна Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: anna\_lyam@mail.ru.

**Аутенилюс Александр Исаевич**, докт. биол. наук, профессор, зав. ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.



Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: lrcipr@211.ru.

**Мирошников Павел Николаевич**, научный сотрудник  
ЦНИЛ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный  
медицинский университет” Минздрава России.  
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: miroshnikov@scpb.ru.

**Дубровин Андрей Владимирович**, научный сотрудник  
ЦНИЛ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный  
медицинский университет” Минздрава России.  
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

УДК 616-006.448:616-419-089.843

## СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ПРИ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Л.П. Рыбакова, Л.Р. Алексанян, С.В. Грицаев, С.И. Капустин, С.С. Бессмельцев

ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии  
Федерального медико-биологического агентства”, Санкт-Петербург  
E-mail: forlussy@rambler.ru

## THE STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA DURING THE AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

L.P. Rybakova, L.R. Aleksanyan, S.V. Gritsaev, S.I. Kapustin, S.S. Bessmeltsev

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russian Federal Medico-biological Agency, St. Petersburg

Целью работы явилось изучение состояния окислительно-антиокислительной системы (ОС-АОС) у больных множественной миеломой (ММ) в ходе аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). Обследовано 20 больных ММ (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст – 49 лет), которым была проведена АутоТГСК после введения высокодозного мелфалана. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту группе больных. В плазме крови определяли уровень малонового диальдегида, активность супероксиддисмутазы и каталазы, а также содержание церулоплазмينا, в эритроцитах – содержание небелковых тиоловых групп. Состояние ОС-АОС больных ММ исследовали до и после режима кондиционирования, а также в период наибольшего снижения уровня лейкоцитов в периферической крови и при выходе больного из цитопении. В результате исследования установлено, что у больных ММ как до, так и в ходе проведения АутоТГСК имеется дисбаланс ОС-АОС. Уровень малонового диальдегида в процессе лечения изменялся незначительно и при выходе из цитопении оказался близким к норме. О напряженности в работе антиокислительной системы у больных ММ свидетельствует значительное увеличение в плазме крови уровня церулоплазмينا и активности каталазы, а также снижение содержания небелковых тиоловых групп в эритроцитах. Полученные результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости дисбаланса ОС-АОС у больных ММ и позволяют рассматривать его как один из возможных механизмов ухудшения течения посттрансплантационного периода при проведении АутоТГСК.

**Ключевые слова:** аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, множественная миелома, окислительно-антиокислительная система.

The aim of the study was to investigate the state of oxidant-antioxidant system (OS-AOS) in patients with multiple myeloma (MM) during the autologous hematopoietic stem cells transplantation (autoHSCT). We studied 20 patients (11 men and 9 women, mean age 49 years) who followed autoHSCT after high-dose melphalan. The control group consisted of 50 age- and sex-matched healthy persons. The plasma levels of malonic dialdehyde and ceruloplasmin as well as activities of superoxide dismutase and catalase were measured by standard biochemical techniques. In erythrocytes, the level of non-protein thiol groups was studied. The state of OS-AOS was investigated in each patient four times: before and after conditioning with melphalan, at the moment of maximal leukocyte decrease and after complete reconstitution from cytopenia. We have found the features of impaired balance in OS-AOS in MM patients before as well as in course of autoHSCT. The level of malonic dialdehyde in MM patients was not significantly different from that in the control group. At the same time, ceruloplasmin plasma level as well as catalase activity were significantly increased in patient group ( $p < 0.05$ ), whereas the level of non-protein thiol groups was decreased in MM ( $p < 0.05$ ). The results of our study have shown, that an imbalance of OS-AOS is frequently seen in MM patients and, possibly, could influence the course of autoHSCT.

**Key words:** autologous stem cells transplantation, multiple myeloma, oxidant-antioxidant system.

## Введение

Множественная миелома (ММ) является одним из наиболее распространенных злокачественных В-клеточных лимфолифферативных заболеваний и характеризуется клональной пролиферацией атипических плазматических клеток в костном мозге, реже – в экстрамедуллярных очагах, синтезирующих моноклональные иммуноглобулины [1]. Для ММ свойственна значительная степень гетерогенности клинических проявлений, а также молекулярно-биологических механизмов, лежащих в основе ее этиопатогенеза [1–4]. К настоящему времени достигнуты большие успехи в понимании роли генетической предрасположенности и хромосомной нестабильности, химических, иммунологических, инфекционных, радиологических и других факторов в развитии ММ [3, 4].

Свой вклад в патогенез онкогематологических заболеваний могут вносить и особенности состояния микроокружения костного мозга, а также эпигенетические факторы, в частности, несбалансированность окислительно-антиокислительной системы (ОС-АОС) [5–8]. Гиперпродукция свободных радикалов на фоне ослабления защитных систем организма, в том числе антиокислительной системы (АОС), может привести к повреждению клеточных мембран и структуры белков, особенно гликозилированных, а также нуклеиновых кислот и углеводов [9, 10]. Кроме того, активация окислительных процессов на фоне истощения потенциала АОС может провоцировать развитие и/или ухудшать течение инфекционных осложнений, уменьшать эффективность трансфузий компонентов крови, снижать качество жизни [11–13]. Таким образом, содержание и активность биоантиоксидантов, к числу которых относятся различные ферменты, неферментные белки и низкомолекулярные соединения, могут оказывать влияние не только на риск злокачественной трансформации, но и на особенности течения патологического процесса и постцитостатического периода, включая посттрансплантационный.

В настоящее время стандартным методом лечения молодых пациентов ( $\leq 65$  лет) с ММ признана аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (АутоТГСК). Причем наиболее высокие результаты АутоТГСК наблюдаются у больных, получавших в индукционной терапии новые лекарственные препараты (талидомид, бортезомиб, леналидомид) и достигших не менее чем очень хорошего частичного ответа, что приво-

дит к существенному увеличению общей выживаемости [1, 14]. Однако работы, отражающие влияние данного вида лечения на динамику показателей ОС-АОС у больных ММ, практически отсутствуют. В то же время, возможность коррекции развивающихся нарушений посредством назначения лекарственных препаратов, обладающих антиокислительной способностью, делает данную проблему весьма актуальной. В связи с этим была разработана научно-исследовательская работа, выполнение которой предполагает несколько этапов.

Целью первого, пилотного, этапа, результаты проведения которого представлены в данной статье, было изучение показателей ОС-АОС у больных ММ для выявления динамического изменения отдельных ее составляющих при проведении АутоТГСК. На основании полученных данных предполагается разработка протокола обследования больных (сроки заготовки биологических образцов, объем лабораторных исследований) уже на следующем, втором этапе, при проведении которого планируется получить данные о сопряженности дисбаланса ОС-АОС с отдельными клинико-гематологическими показателями.

## Материал и методы

В работе исследовалось состояние ОС-АОС у 20 больных ММ (11 мужчин и 9 женщин, средний возраст – 49 лет (диапазон от 27 до 65 лет)) в процессе лечения с помощью аутоТГСК. Диагноз ММ верифицировали по критериям ВОЗ с дополнениями Международной рабочей группы по миеломе [1]. До проведения АутоТГСК больные получали индукционную терапию с обязательным включением бортезомиба: VD (бортезомиб + дексаметазон), CVD (циклофосфамид + бортезомиб + дексаметазон), PAD (бортезомиб + дексаметазон + доксорубин). Режим кондиционирования (предтрансплантационной подготовки) включал введение мелфалана в дозе 140–200 мг/м<sup>2</sup>, что определялось возрастом больного и коморбидностью и, прежде всего, функциональным состоянием. Контрольную группу составили 50 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту группе больных.

Оценку состояния ОС-АОС в группе больных ММ проводили в следующих 4-х точках: 1) накануне введения мелфалана; 2) на следующий день после введения мелфала-

Таблица

### Показатели ОС-АОС у больных ММ на разных этапах проведения АутоТГСК

Исследуемая группа	Показатели ОС-АОС					
	МДАмкмоль/л	СОДу.е.	КАТу.е.	ЦПг/л	НТГммоль/л	СОД/КАТ
Контрольная	11,0±0,8	39,0±2,0	1,9±0,2	0,40±0,03	0,34±0,06	21,0±2,0
Больные						
До режима кондиционирования	12,4±0,6	39,8±2,8	3,8±0,3*	0,60±0,05*	0,20±0,07*	12,6±3,1
После режима кондиционирования (следующий день)	13,5±0,5	40,7±1,9	4,0±0,3*	0,60±0,06*	0,16±0,05*	12,0±3,6
Максимальное снижение уровня лейкоцитов в крови	13,0±0,5	36,0±0,5*	2,1±0,2	0,70±0,03*	0,15±0,04*	23,7±0,9
Выход из цитопении	12,6±0,6	33,2±0,4*	2,5±0,2*	0,70±0,02*	0,20±0,05*	24,3±1,1

Примечание: у.е. – условные единицы; \* –  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой.

на; 3) в период максимального снижения уровня лейкоцитов в периферической крови (медиана 5+ день); 4) при выходе из цитопении: уровень лейкоцитов  $> 1 \times 10^9/\text{л}$  и абсолютное число нейтрофилов  $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$  (медиана 10+ день).

Для характеристики ОС-АОС у больных ММ исследовали следующие показатели. В плазме крови определяли содержание малонового диальдегида (МДА) – продукта вторичной перекисидации липидов, и ряда показателей АОС – активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ), содержание церулоплазмينا (ЦП). В эритроцитах проводилось исследование уровня небелковых тиоловых групп (НТГ). Содержание МДА определяли колориметрическим методом [15]. Активность суммарной СОД плазмы оценивали по степени торможения реакции окисления кверцетина [15]. Активность каталазы в плазме крови определяли на основании ее способности разлагать перекись водорода, о чем судили по количеству неутрилизованной  $\text{H}_2\text{O}_2$ , образующей стойкий окрашенный комплекс с солями молибдата аммония [17]. Содержание церулоплазмينا измеряли по степени окисления фенилендиаминдигидрохлорида в присутствии этого антиоксиданта [18]. Определение уровня НТГ в эритроцитах было основано на способности низкомолекулярных тиоловых соединений при взаимодействии с дитионитробензойной кислотой образовывать стойкое окрашенное соединение [15]. Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с определением средней величины  $M$ , ее средней ошибки  $m$ . Математическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакета программного обеспечения Statistica v.7.0, Microsoft Excel для Windows XP. Статистическая значимость различий оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Различия между отдельными показателями принимали значимым при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Полученные результаты изучения показателей состояния ОС-АОС в процессе лечения больных ММ представлены в таблице.

Следует отметить, что у больных ММ наблюдались незначительные отклонения от нормы показателя МДА, даже в состоянии глубокой цитопении. Активность СОД в процессе лечения изменялась неоднозначно, но характерно, что даже при выходе из цитопении она была снижена в среднем на 15%. В то же время, активность каталазы – фермента, который удаляет из клетки перекись водорода при наличии ее в очень высокой концентрации, оставалась значительно повышенной даже при выходе больного из цитопении, что косвенно может свидетельствовать об избыточном присутствии перекиси водорода по окончании лечения. Нужно помнить, что каталазная реакция может быть источником активных форм кислорода, так как около 0,5% кислорода образуется в этой реакции в возбужденном синглетном состоянии [10].

Характерным практически у всех обследованных больных до, в процессе и после окончания лечения было значительное (на 40–60%) снижение содержания НТГ эритроцитов. Известно, что более 90% НТГ составляет глутатион [10]. Это свидетельствует о глубоком истощении

данного антиоксиданта первичной линии защиты от активных форм кислорода. Глутатион – это главный пептидный серосодержащий компонент в организме, принимающий участие в многочисленных реакциях. Глутатион выступает как коэнзим многих биохимических реакций, восстанавливает железо, переводя его из трехвалентной в двухвалентную форму, способен связывать ионы меди. Дефицит глутатиона снижает скорость синтеза ДНК и белков [10, 15]. К наиболее важным функциям глутатиона относятся детоксикация перекиси и транспорт аминокислот через мембрану. В этой связи, содержание НТГ в эритроцитах можно рассматривать как один из важных биохимических маркеров в оценке состояния ОС-АОС в ходе лечения больных ММ. Уровень НТГ был значительно ниже в группе больных, чем у здоровых лиц, причем как до лечения, так и в процессе проведения аутоТТСК, и не достигал показателей нормы.

Поскольку антиоксиданты выполняют свою защитную функцию, работая согласованно, усиливая, а иногда и ослабляя действие друг друга, способствуя сохранению активности и структурной целостности молекул, участвующих в этой системе, то опираясь на полученные данные, можно засвидетельствовать выраженный дисбаланс функционирования АОС, что, безусловно, сказывается на работе системы ОС-АОС в целом.

Полученные данные позволяют сформулировать основные задачи следующего этапа исследования, включая такие, как поиск ассоциации функционального состояния ОС-АОС с частотой и тяжестью инфекционных осложнений, эффективностью трансфузий компонентов крови, скорости приживления трансплантата и состоянием качества жизни. Наряду с этим результаты исследования свидетельствуют о целесообразности расширения частоты исследований у отдельных больных путем дополнительного исследования состояния ОС-АОС через 1 месяц после АутоТТСК.

## Выводы

Полученные в работе результаты свидетельствуют о высокой частоте встречаемости нарушений состояния ОС-АОС у больных ММ. Дисбаланс в функционировании этой системы не устраняется полностью в процессе лечения больных ММ с использованием аутоТТСК. Вопрос о необходимости и методах возможной коррекции ОС-АОС у больных ММ, в частности, при проведении аутоТТСК, требует дополнительного изучения.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома : рук. для врачей. – М. : МК, 2016. – 514 с.
2. Рукавицын О.А., Поп В.П. Множественная миелома. Гематология : национальное руководство. – Раздел 5, гл. 40. – С. 550–580.
3. Павлова А.А., Бубнова Л.Н., Соколова Ю.В. и др. Роль полиморфизма гена *TGF-β1* в развитии множественной миеломы // Клиническая онкогематология. – 2015. – Т. 8, № 3. – С. 274–280.



4. Бессмельцев С.С. Множественная миелома // Вестник гематологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 6–39.
5. Bessmeltsev S., Rugal V. Stromal microenvironment and stem cells niches in multiple myeloma // Hematologica (15<sup>th</sup> Congress of the European Hematology Association, Spain, Barcelona, June, 10–13, 2010, Abstract Book). – 2010. – P. 569–570.
6. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C. et al. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia // J. Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285 (20). – P. 15010–15015.
7. Ames B.N., Gold L.S., Willet W.C. The causes and prevention of cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – Vol. 92. – P. 5258–5265.
8. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С. и др. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии // Вестник гематологии. – 2015. – Т. 11, № 1. – С. 4–46.
9. Dell'Anna M.L., Ottaviani M., Bellei B. et al. Membrane lipid defects are responsible for the generation of reactive oxygen species in peripheral blood mononuclear cells from vitiligo patients // J. Cell Physiol. – 2010 – Vol. 223. – P. 187–193.
10. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д. и др. Свободнорадикальное окисление. – СПб.: Изд-во С.-Петерб. ун-та, 2008. – 161 с.
11. Davaasambuu B., Gritsaev S.V., Ribakova L.P. et al. The effectiveness of platelets transfusions and oxidative stress in patients with acute myeloid leukemia during induction chemotherapy // Haematologica. – 2014. – Vol. 99 (Suppl. 1). – P. 761–762.
12. Рыбакова Л.П., Алексанян Л.Р., Даваасамбуу Б. и др. Состояние окислительно-антиокислительной системы крови больных острым миелобластным лейкозом при введении тромбоцитного концентрата // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: сб. материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, 6–7 октября 2015 г., г. Киров. – С. 342–345.
13. Salganik R.I. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population // J. Am. Coll. Nutr. – 2001. – Vol. 20. – P. 464S–472S.
14. Gay F., Larocca A., Wijermans P. et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients // Blood. – 2011. – Vol. 117. – P. 3025–3031.
15. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. – СПб., 2000. – 103 с.
16. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопросы медицинской химии. – 1990. – Т. 36, №2. – С. 88–91.
17. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др. Метод определения активности каталазы // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16–48.
18. Ravin H., Harvard M. Rapid test for hepatolenticular degeneration // Lancet. – 1956. – Vol. 1. – P. 726–727.

Поступила 06.12.2016

## Сведения об авторах

**Рыбакова Лариса Петровна**, докт. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: forlussy@rambler.ru.

**Алексанян Лусинэ Робертовна**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории биохимии ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: aleksanian-lr@yandex.ru.

**Грицаев Сергей Васильевич**, докт. мед. наук, главный научный сотрудник клинического отделения химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: gritsaevsv@mail.ru.

**Капустин Сергей Игоревич**, докт. биол. наук, руководитель лаборатории биохимии ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: kapustin.sergey@mail.ru.

**Бессмельцев Станислав Семенович**, докт. мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: bsshem@hotmail.com.



## ДИНАМИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОНЕЙРОСТИМУЛЯЦИЯ В КОРРЕКЦИИ БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

В.А. Дробышев, О.И. Захария

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

E-mail: doctorvik@yandex.ru

## DYNAMIC ELECTRONEUROSTIMULATION IN THE CORRECTION OF BIOCHEMICAL PARAMETERS AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

V.A. Drobyshev, O.I. Zakhariya

Novosibirsk State Medical University

Изучены биохимические показатели крови и качество жизни у больных множественной миеломой, осложненной периферической полинейропатией при включении в лечебный комплекс динамической электронеуростимуляции. Обследовано 106 больных, разделенных на 3 группы: в 1-й стандартная полихимиотерапия дополнялась курсом динамической электронеуростимуляции, во 2-й лечение проводилось на фоне воздействия от плацебо-аппарата, в 3-й использовалось только стандартное лечение. В 1-й группе уровни серотонина и дофамина повысились в плазме крови больных в 1,3 раза от исходных цифр, концентрация адреналина и инсулина имела тенденцию к снижению, тогда как уровень норадреналина и кортизола увеличился в 1,2 и 1,3 раза соответственно. В группах сравнения значения исследуемых показателей не изменились. У пациентов в 1-й группе показатели физического функционирования, шкалы общего состояния здоровья и жизненной силы, согласно опросника SF-36, увеличились в 1,5; 1,7 и 1,5 раза соответственно, по сравнению с исходными значениями, что отличалось от идентичных показателей в группах сравнения.

**Ключевые слова:** динамическая электронеуростимуляция, множественная миелома, периферическая полинейропатия, качество жизни, инсулин, адреналин, серотонин, физическое функционирование.

The biochemical parameters of blood and quality of life were studied in patients with multiple myeloma and peripheral polyneuropathy during treatment with dynamic electroneurostimulation. 106 patients were divided into 3 groups: the 1<sup>st</sup> group received a standard chemotherapy with a dynamic electroneurostimulation course, the 2<sup>nd</sup> group was treated with a simulated placebo device, the third one used the standard treatment. In the first group the number of serotonin and dopamine increased in the blood plasma of patients in the 1.3-fold. The epinephrine and insulin number tended to decrease, while the norepinephrine and cortisol concentration increased by 1.2 and 1.3 times respectively. In the comparison group, these values have not changed. Physical functioning, general health and vitality, according to the SF-36, increased by 1.5, 1.7 and 1.5 times in the first group respectively, compared with baseline values that differ from the identical parameters in groups of comparison.

**Key words:** dynamic electroneurostimulation, multiple myeloma, peripheral neuropathy, quality of life, insulin, epinephrine, serotonin, physical functioning.

### Введение

В клинической картине множественной миеломы, сопровождающейся остеодеструктивным процессом, выявляется рефлекторно-компрессионный синдром, что приводит к развитию ангиоспастического и миотонического синдромов, а также хронического болевого симптомокомплекса [2, 6, 8]. При парапротеинемических процессах наблюдается симметричная сенсорная и дистальная полинейропатия или ассиметричная моторная проксимальная нейропатия, вследствие которых нарушаются аксоплазматический транспорт, процессы деполяризации мембран и функции нервных волокон [1, 5, 7].

Исследованиями последних лет доказана роль медиаторных влияний в состоянии и функционировании нисходящих антиноцицептивных систем: снижение содержания в крови серотонина приводит к понижению болевых порогов, а норадреналин опосредует ингибиторные

эффекты нейронов большого ядра шва, некоторых ретикулярных ядер [10]. Неврологическая симптоматика, обусловленная воздействием проводимой терапии и ее нейротоксическим действием на сосудисто-нервные структуры, значительно снижает качество жизни пациентов и становится причиной отказа от дальнейшего проведения курсовой полихимиотерапии, что может способствовать прогрессии заболевания [1, 4, 9]. Медикаментозная терапия недостаточно эффективна в купировании болевого синдрома у больных множественной миеломой, что делает актуальным поиск и внедрение альтернативных малозатратных технологий.

### Материал и методы

На базе городского гематологического центра ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2" г. Новосибирска обследовано 106 больных с наличием подтверж-

денного диагноза: множественная миелома (по МКБ-10 код С90.0) и осложнениями химиотерапии в виде периферической полинейропатии. Продолжительность болезни варьировала от 5 месяцев до 1,5 лет. В числе осмотренных мужчин оказалось 37,0% (40 чел.) и женщин – 63,0% (68 чел.), возраст пациентов варьировал от 47 до 69 лет (средний возраст  $58 \pm 4,8$  лет).

Базовый лечебный комплекс включал полихимиотерапию по рекомендованным протоколам с применением Бортезомиба, мелфалана и преднизолона.

Методом случайной выборки больные были разделены на три группы: 1-я (основная), включавшая 42 человека, кроме базового лечения больные получали курс динамической электростимуляции (ДЭНС) от аппарата ДиаДЭНС-ПКМ; во 2-й, состоящей из 34 человек (сравнения-1), проводилось базисное лечение + имитация аналогичной процедуры от плацебо-аппарата; 3-я, куда вошли 30 больных (сравнения-2), получала только стандартное лечение.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей (мужчин и женщин) в возрасте от 25 до 55 лет.

Обследование включало осмотр невролога, гематолога, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (в том числе оценивались уровни серотонина, дофамина, норадреналина, адреналина, иммунореактивного инсулина, кортизола), рентгенологическое обследование костей черепа, таза, позвоночника,

исследование костного мозга (аспирационная биопсия и трепанобиопсия), иммуноэлектрофорез белков крови и мочи, электрокардиограмму. Качество жизни оценивалось на основании русифицированного опросника SF-36.

Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет Statistics 17.0. Проверку на нормальность распределения признаков проводили с использованием критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса. При наличии нормального распределения признака данные были представлены в виде «среднее±ошибка среднего» ( $M \pm m$ ). Центральные тенденции и меры рассеивания признаков были описаны путем использования медианы (Me) и интерквартильного размаха в формате Me[LQ;UQ]. Если распределение изучаемых выборок отличалось от нормального или данные были представлены в баллах, применяли непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты

При исходном исследовании было установлено отклонение уровней нейромедиаторов в крови пациентов от контрольных цифр, не выходящее за пределы референсных значений (табл. 1).

Таблица 1

#### Уровни нейромедиаторов в плазме крови больных множественной миеломой на фоне лечения

Показатели	Контроль (n=30)	1-я группа (n=42)		2-я группа (n=34)		3-я группа (n=30)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Серотонин, мкг/л	63,8±2,4	42,9±3,6*	56,1±2,7*	44,3±2,3	49,1±2,8	42,6±2,3	47,1±2,8
Дофамин, пг/мл	85,2±5,4	55,3±4,8*	71,3±4,4*	53,8±5,6	61,3±6,7	53,8±5,7	60,2±6,3
Адреналин, пг/мл	446,2±21,6	567,5±33,6*	488,2±29,8*	534,1±25,3	508,3±31,5	552,5±32,7	511,2±28,4
Норадреналин, пг/мл	5,9±0,2	3,5±0,3*	4,3±0,5*	3,7±0,7	4,1±0,8*	3,6±0,5	4,0±0,6

Примечание: \* – статистическая значимость различий относительно исходных значений,  $p < 0,05$ .

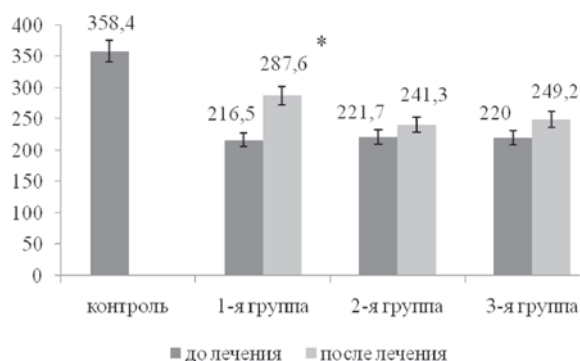


Рис. 1. Показатели уровней кортизола в плазме крови у больных в сравниваемых группах на фоне лечения. Примечание: \* – статистическая значимость различий относительно исходных значений,  $p < 0,05$

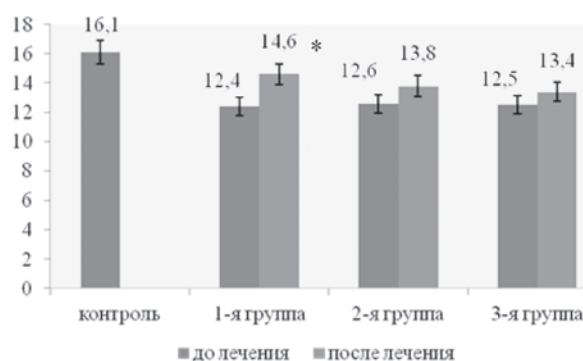


Рис. 2. Показатели уровней иммунореактивного инсулина в плазме крови у больных в сравниваемых группах на фоне лечения. Примечание: \* – статистическая значимость различий относительно исходных значений,  $p < 0,05$

Таблица 2

**Показатели качества жизни больных по опроснику SF-36 в динамике проспективного наблюдения**

Шкалы опросника	Исходно	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Физическое функционирование (PF)	28,6 [25,3; 31,9]	42,1 [39,3; 44,7]*	35,0 [32,5; 38,1]*	34,9 [31,6; 38,1]*
Физически ролевое функционирование (RP)	15,6 [13,2; 18,1]	21,4 [18,3; 23,6]*	20,5 [17,3; 24,1]*	20,1 [17,4; 24,7]*
Боль (P)	34,3 [30,3; 37,1]	42,8 [39,6; 45,1]*	40,5 [36,1; 44,3]*	40,3 [36,7; 44,1]*
Общее здоровье (GH)	28,9 [25,4; 30,4]	44,3 [41,8; 46,6]*	38,7 [35,5; 41,3]*	39,6 [37,1; 42,2]*
Жизненная сила (VT)	26,4 [23,4; 28,8]	46,9 [43,5; 49,3]*	36,2 [31,1; 41,1]*	35,5 [31,5; 39,5]*
Социальное функционирование (SF)	31,3 [29,4; 34,8]	42,2 [39,3; 45,7]*	38,3 [34,8; 45,1]*	39,3 [35,2; 43,5]*
Эмоционально-ролевое функционирование (RE)	29,8 [25,6; 32,1]	48,3 [46,7; 51,7]*	37,5 [31,8; 39,8]*	36,4 [32,8; 40,6]*
Ментальное здоровье (MH)	18,9 [15,9; 20,8]	36,3 [33,1; 39,4]*	27,8 [23,3; 30,1]*	29,0 [25,4; 34,1]*

Примечание: Me [LQ; UQ] – медиана и интерквартильный размах показателя в выборке; \* – статистическая значимость различий с исходными данными,  $p < 0,05$ .

К завершению периода наблюдения были зафиксированы положительные сдвиги в состоянии нейромедиаторного обмена, свидетельствующие о повышении адаптогенного потенциала организма обследованных. Так, уровень серотонина, способствующего эмоциональной стабильности, повышению порога болевой чувствительности и участвующего в механизмах гипоталамической регуляции гормональной функции гипофиза [3, 10], повысился в плазме крови больных 1-й группы в 1,3 раза ( $p=0,037$ ). В то же время изменения показателя в группах сравнения были статистически незначимыми.

Однонаправленные сдвиги были отмечены в уровнях дофамина, предшественника норадреналина и адреналина, оказывающего не прямое адреномиметическое действие, недостаточность которого проявляется замедленностью когнитивных процессов снижением адаптации организма к стрессовым ситуациям различного происхождения [11]. В частности, уровни дофамина в крови пациентов 1-й группы повысились в 1,28 раза от исходных значений ( $p=0,045$ ). В то же время в группах контроля изменения были статистически незначимыми.

При изучении показателей адреналина и норадреналина у обследованных в динамике лечения было установлено следующее: у больных 1-й группы к завершению периода наблюдения концентрация адреналина в крови имела тенденцию к снижению в 1,16 раза ( $p=0,052$ ), тогда как норадреналина – к увеличению в 1,22 раза ( $p=0,043$ ), что свидетельствовало о коррекции стрессорных реакций в организме пациентов. При изучении аналогичных показателей в группах сравнения выявлялись статистически незначимые сдвиги.

Изучение у пациентов уровня гормонов, участвующих в адаптационных процессах, свидетельствовало о том, что воздействие регуляторного плана приводит к восстановлению взаимоотношений кортизола и инсулина (рис. 1, 2).

У больных в 1-й группе к завершению периода наблюдения концентрация кортизола в крови имела повышающую направленность в 1,3 раза ( $p=0,035$ ). При изучении аналогичных показателей в группах сравнения изменения не были статистически значимыми.

Для оценки качества жизни больных исходно и через 6 месяцев после завершения лечебного курса проводилось анкетирование всех пациентов по опроснику SF-36 (табл. 2). Статистически значимое улучшение качества

жизни при проспективном наблюдении отмечалось у больных 1-й группы по всем шкалам, характеризующим физическое и психическое здоровье. Статистически значимое улучшение касалось физического функционирования, показателей шкалы общего состояния здоровья и шкалы боли. У больных 2-й и 3-й групп изменения были меньшими, хотя и носили значимый характер.

### Заключение

У больных множественной миеломой с периферическими полинейропатиями, оптимизация реабилитационных комплексов курсом динамической электронной стимуляции способствует восстановлению исходно нарушенной регуляции нейромедиаторов и гормонов, что свидетельствует о повышении адаптогенного потенциала организма обследованных. В частности, отмечено увеличение концентрации серотонина и дофамина, снижение уровня адреналина и увеличение уровня норадреналина в плазме, в сравнении с группами сравнения. Концентрация кортизола в крови имела существенную повышающую направленность в сравнении с иммунореактивным инсулином, чего не было замечено в группах сравнения.

В группе больных, чье лечение было оптимизировано ДЭНС, при 6-месячном проспективном наблюдении выявлено статистически значимое улучшение качества жизни в сравнении с исходными показателями, тогда как в группах сравнения изменения не носили значимого характера.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.*

### Литература

1. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (велкейд) // Онкогематология. – 2011. – № 3. – С. 52–62.
2. Дробышев В.А., Чернышев В.В., Малахов В.В. ДЭНС-терапия алгических синдромов при патологии периферической нервной системы // Мед. вестник. – Екатеринбург, 2012. – Т. 2, вып. 3. – С. 24–31.
3. Красовский В.О., Киреева Н.В., Рязкин А.Ю. К вопросу о гомеостазо-модуляторном механизме действия аппаратов ДЭНС-терапии // Тез. докл. межрегион. научно-практич. конф. “Электродинамическая рефлексотерапия аппарата-

- ми ДЭНС-терапии – новая технология практической медицины”. – СПб., 2012. – С. 14–15.
4. Рявкин С.Ю., Пономаренко Г.Н., Дробышев В.А. и др. Эффективность применения чрескожной электростимуляции при дискогенных дорсопатиях поясничной локализации // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 5. – С. 2–10.
  5. Coderre T.J., Katz J., Vaccarino A.L. et al. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence // Pain. – 2012. – Vol. 52. – P. 259–285.
  6. Montagut C., Rovira A., Mellado B. et al. Preclinical and clinical development of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer treatment // Drugs Today (Barc.). – 2013. – Vol. 41. – P. 299–315.
  7. Бегель Г.Е., Гурленя А.М. Физиотерапия в неврологии. – Минск : Высшая школа, 2012. – 257 с.
  8. Kyle R.A., Rajkumar S.V. Multiple myeloma // Blood. – 2012. – Vol. 111 (6). – P. 2962–72
  9. Ludwig H., Bolejack V., Crowley J. et al. Survival and years of life in different age cohorts of patients with multiple myeloma // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 28. – P. 1599–605.
  10. Nelson D.L. “5-HT<sub>5</sub> receptors”. Current drug targets // CNS and neurological disorders. – 2004. – Vol. 3 (1). – P. 53–8.

11. Катунина Е. А. Агонисты дофаминовых рецепторов и проблема эквивалентности доз // Неврология. – 2010. – № 2.

Поступила 24.10.2016

### Сведения об авторах

**Дробышев Виктор Анатольевич**, докт. мед. наук, профессор, зав. курсом медицинской реабилитации при кафедре госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: doctorvik@yandex.ru.

**Захария Олег Иванович**, ординатор кафедры неврологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: zhallenger@gmail.com.

УДК 616.1:616.151.514-056.7

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

М.В. Косинова<sup>1</sup>, С.В. Третьяков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГАУЗ “Кемеровская областная клиническая больница”

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России  
E-mail: mvkosinova@yandex.ru

## STRUCTURAL AND FUNCTIONAL FEATURES OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA

M.V. Kosinova<sup>1</sup>, S.V. Tretykov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kemerovo Regional Clinical Hospital

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

Проведено изучение структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных гемофилией. Обследовано 24 взрослых пациента, страдающих гемофилией А и В. Группа контроля представлена 20 здоровыми мужчинами, сопоставимыми по возрасту. С помощью метода эхокардиографии изучалась сократительная и диастолическая функции левого желудочка, определялись типы гемодинамики, проводился фазовый анализ деятельности левых отделов сердца. У больных гемофилией формируется гиперфункция левого желудочка преимущественно по изометрическому типу. Индивидуальное изучение характера ремоделирования левого желудочка у больных гемофилией выявило у 63,8% нормальную его геометрию, у 36,2% – концентрическое ремоделирование. Отмечалось нарушение пассивных свойств диастолы. При индивидуальной оценке у 39,7% больных отмечался фазовый синдром гиподинамии левого желудочка 1 степени, а у 60% обследуемых хронокардиограмма не отражала характерных фазовых сдвигов. При индивидуальной оценке зукинетический тип гемодинамики выявлен у 65,5%, гипокинетический у 34,5% больных.

**Ключевые слова:** гемофилия, мезенхимальная дисплазия, сократительная и диастолическая функция левого желудочка сердца, фазовый анализ механической активности левых отделов сердца.

The investigation of the structural-functional state of the left heart among patients with hemophilia has been made. 24 adult patients suffering from hemophilia A and B were surveyed. The control group was represented by 20 healthy men comparable in age. The use of the method of echocardiography contractile and diastolic functions of left ventricular was studied, the types of hemodynamics were detected, the phase analysis of functions of the left heart was made. Hyperfunction of the left ventricle in patients with hemophilia is primarily formed by an isometric type. The individual study of the nature of the left ventricular remodeling among patients with hemophilia showed that 63.8% have its normal geometry



and 36.2% have its concentric remodeling. The defect of passive properties of diastole was noted. During the individual examination 39.7% of patients had a phase syndrome of the first-degree hypodynamia of the left ventricle and 60% had no definitive phase shifts on a chronocardiogram. During individual examination eukinetic type of haemodynamics (circulatory dynamics) was found among 65.5% and hypokinetic type of haemodynamics was found in 34.5% of patients.

**Key words:** hemophilia, mesenchymal dysplasia, contractile and diastolic functions of left ventricular, phase analysis of mechanical activity of left heart.

## Введение

В настоящее время у больных гемофилией использование заместительной терапии концентратами факторов привело к увеличению продолжительности их жизни. В связи с этим возникли проблемы, связанные с коморбидной патологией. Коморбидные и сочетанные заболевания у больных гемофилией, в том числе сердечная патология [4, 11–13], играют большую роль в качестве их жизни и влияют на ее продолжительность. С целью комплексной оценки структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных гемофилией было проведено данное исследование.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе ГАУЗ “Кемеровская областная клиническая больница”. Обследовано 24 взрослых пациента, страдающих гемофилией А и В (средний возраст  $38,3 \pm 6,4$  лет). В исследование не включались больные с сопутствующей артериальной гипертонией и кардиальными признаками мезенхимальной дисплазии. Группа контроля представлена 20 здоровыми мужчинами аналогичного возраста. Ультразвуковое исследование сердца проводилось на аппарате “Logic 400”, снабженным электронным датчиком с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике. Конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка относили к единице площади поверхности тела. Для нивелирования влияния частоты сердечных сокращений, конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) соотносили с длительностью сердечного цикла (R-R) в процентах. Для характеристики состояния сократительной функции миокарда левого желудочка рассчитывали: фракцию выброса (ФВ, в %), степень укорочения передне-заднего размера ( $\Delta S$ , в %). Используя методику Трой в модификации Ю.Н. Беленкова [2], определяли общий объем левого желудочка ( $V_{\text{общ}}$ , мл), объем его миокарда ( $V_m$ , мл), массу миокарда (ММЛЖ, г), индекс массы миокарда (ИММЛЖ,  $\text{г}/\text{м}^2$ ) [2, 3]. Систолическое внутрижелудочковое давление (СВЖД,  $\text{дин}/\text{см}^2$ ) рассчитывали по М. Quinones [16]. Этот показатель использовался для расчета интенсивности функционирования структур (ИФС) левого желудочка. Циркулярный внутримиекардиальный диастолический ( $\sigma_{\text{кд}}$ ) и систолический ( $\sigma_{\text{кс}}$ ) стрессы рассчитывали по методу Н. Sandler и Н. Dodge [14] в модификации Ratshin et al. [17]. Расчет внутримиекардиального меридионального систолического ( $\sigma_{\text{мс}}$ ) и диастолического ( $\sigma_{\text{мд}}$ ) стрессов производили по формуле Marsh et al. [15]. Вычислялся расход энергии на перемещение одного литра минутного объема крови (РЭ, Вт/л). При определении состояния сократительной функции сердца пользовались подходом, предложенным В.В. Молоствовой [12]. Определяли ригидные свойства миокар-

да в диастолу, податливость камеры левого желудочка [6]. При анализе доплеровского спектра определяли: максимальную скорость раннего наполнения (МСРН, м/с), максимальную скорость предсердного наполнения (МСПН, м/с), время раннего наполнения (ВРН, с), время предсердного наполнения (ВПН, с), средние скорости раннего и предсердного наполнения (ССРН, м/с; ССПН, м/с). Дополнительно для характеристики диастолической функции левого желудочка высчитывали среднее замедление скорости потока раннего наполнения ( $V_{\text{Е-Р}}$ ) [6]. На основании полученных данных рассчитывали конечное диастолическое давление (КДД, мм.рт.ст.) в левом желудочке по формуле, предложенной Th. Stork и соавт. [18]. Определялись конечно-диастолический (КДР ЛП, см) и конечно-систолический (КСР ЛП, см) размеры левого предсердия, конечно-диастолический (КДО ЛП, мл) и конечно-систолический (КСО ЛП, мл) объемы этой камеры сердца, объем опорожнения (ОО ЛП, мл), фракция изгнания объема (ФИО ЛП, %) левого предсердия и давление (Р ЛП, мм.рт.ст.) в левом предсердии. Анализ фазовой деятельности сердца проводили с помощью доплероэхокардиографии [1]. При этом определялись для правого и левого желудочков сердца: периоды изгнания (ПИ, с), напряжения (ПН, с), изометрического сокращения (ПИС, с), электромеханическая систола (ЭМС, с), фаза изометрического расслабления (ФИР, с), механическая диастола (МД, с), фаза асинхронного сокращения (ФАС, с). Показатели фазового анализа группировали в гемодинамические фазовые синдромы [5, 7]. Из показателей центральной гемодинамики определяли сердечный индекс (СИ,  $\text{л}/\text{мин. м}^2$ ), ударный индекс (УИ,  $\text{мл}/\text{м}^2$ ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС,  $\text{дин. с}^{-1} \cdot \text{см}^{-5}$ ), измеряли систолическое, диастолическое артериальное давление по способу И.Е. Короткова, среднее артериальное давление, подсчитывали число сердечных сокращений. В процессе исследования соблюдались международные принципы Хельсинской декларации и всех этических стандартов по защите людей в процессе выполнения научной работы. Обязательным было наличие заполненного информированного согласия у всех пациентов, включенных в клинические исследования.

Полученный цифровой материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической (М), среднеквадратичного отклонения ( $\sigma$ ). Различия показателей рассчитывались методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считалось статистически значимым при  $p < 0,05$  (при 5% уровне значимости).

## Результаты и обсуждение

Изучение гемодинамики в группе больных гемофилией выявило снижение величины УО на 10,8% ( $< 0,05$ ), по сравнению с контрольной группой, при уменьшении

Таблица 1

**Показатели сократительной функции левого желудочка у лиц с гемофилией в целом по группе (M±σ)**

Показатель	Группа контроля (n=20)	Основная группа (n=24)	P
УО, мл	74,55±2,45	66,51±4,12	<0,05
КДО, мл	104,48±6,11	88,14±7,14	<0,05
КСО, мл	34,52±7,14	29,32±8,13	<0,05
КДО/R-R	15,13±2,42	12,23±2,17	<0,05
КСО/R-R	4,56±0,63	3,62±0,54	<0,05
КДО/ST	77,41±4,60	71,94±3,33	
КСО/ST	27,33±2,33	16,96±3,14	<0,05
КДР, см	5,08±0,41	4,29±0,48	<0,05
КСР, см	3,33±0,23	2,67±0,25	<0,05
ФВ, %	71,34±1,66	64,42±2,21	
ΔS, %	41,45±3,21	38,64±2,27	
РЭ, Вт/л	5,02±0,61	6,31±0,47	<0,05
Вобщ, мл	268,34±10,27	223,62±7,07	<0,05
Vм, мл	117,27±7,34	124,01±8,44	
ММЛЖ, г	123,31±2,34	136,75±3,71	
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	68,56±4,10	75,33±3,11	
СВЖД, дин/см <sup>2</sup>	118,20±3,06	133,26±3,02	<0,05
ИФС, ед.	65,09±3,07	72,58±4,05	
σ кс, дин/см <sup>2</sup>	101,22±9,44	116,89±8,91	<0,05
σ мс, дин/см <sup>2</sup>	38,16±4,15	39,08±5,24	

Таблица 2

**Показатели диастолической функции левого желудочка у лиц с гемофилией (M±σ)**

Показатель	Группа контроля (n=20)	Основная группа (n=24)	P
Ригидные свойства, дин/см <sup>2</sup> /мл	0,58±0,11	0,57±0,08	<0,05
Податливость камеры, мл/мм рт. ст.	8,14±1,36	6,39±1,32	<0,05
КДД, мм рт. ст.	8,76±1,44	10,77±1,12	<0,05
ВРН, с	0,20±0,03	0,23±0,03	<0,05
МСРН, м/с	0,44±0,12	0,36±0,11	<0,05
ССРН, м/с	0,34±0,04	0,25±0,04	<0,05
МСРН/МСПН	0,68±0,11	0,57±0,10	<0,05
МСПН, м/с	0,46±0,07	0,65±0,07	<0,05
ССПН, м/с	0,28±0,04	0,35±0,03	<0,05
V <sub>эф</sub> , ед.	3,06±0,51	3,82±0,15	<0,05
ФИР, с	0,06±0,01	0,09±0,01	<0,05
МД, с	0,64±0,11	0,58±0,12	
σ кд, дин/см <sup>2</sup>	145,94±10,13	128,47±9,98	<0,05
σ мд, дин/см <sup>2</sup>	63,41±7,07	7,47±8,33	<0,05

Таблица 3

**Показатели функционального состояния левого предсердия у лиц с гемофилией (M±σ)**

Показатель	Группа контроля (n=20)	Основная группа (n=24)	P
КДР ЛП, см	3,44±0,09	4,14±0,06	<0,05
КСР ЛП, см	2,13±0,12	2,53±0,08	<0,05
КДО ЛП, мл	50,65±3,21	60,78±1,65	<0,05
КСО ЛП, мл	16,87±1,78	22,15±1,12	<0,05
ОО ЛП, мл	30,53±1,12	37,24±1,11	<0,05
Р ЛП, мм рт. ст.	16,04±1,13	18,34±1,53	<0,05
ФИО ЛП, %	59,56±3,66	67,04±0,07	<0,05

КДО на 15,7% (p<0,05) и КСО на 15,1% (p<0,05), что подтверждается более низкими значениями КДО/R-R (на 19,2%, p<0,05) и КСО/R-R (в 1,26 раза, p<0,05), а также КДО/ST (на 7,1%) и КСО/ST (в 1,6 раза, p<0,05) на фоне снижения КДР и КСР (табл. 1). Следствием этого является уменьшение Vобщ на 16,7% (p<0,05). При этом увеличиваются значения как Vм, ММЛЖ, ИММЛЖ, что вызывает некоторое возрастание ИФС. Повышение ИФС подтверждается ростом СВЖД на 11,4% (p<0,05). Увеличивается σ кс на 13,5% (p<0,05). В основной группе отмечается возрастание расхода энергии на перемещение 1 литра минутного объема крови (МОК) в 1,26 раза (p<0,05) (табл. 1). Наблюдаемые изменения в группе больных гемофилией, выражающиеся в снижении по сравнению с группой контроля КДО, КСО, повышении ИФС, СВЖД свидетельствуют о формировании гиперфункции левого желудочка преимущественно по изометрическому типу. Известно, что данный вариант гиперфункции сопровождается повышением силы и снижением скорости сокращения [9, 10]. Эта гиперфункция характеризуется большей степенью мобилизации инотропизма. Своевременная его мобилизация создает возможность для увеличения напряжения миокарда при неизменной длине его волокон. Преимущественно изометрическая гиперфункция, характеризующаяся наиболее высоким уровнем напряжения вследствие внутриклеточных регуляторных связей, приводит к более интенсивной активации энергообразования и синтеза белка в миокардиальных клетках. В основе такой гиперфункции лежит гомеометрический механизм авторегуляции сердечной деятельности, для которого свойственно развитие более высокого напряжения миокарда [8, 10]. Вместе с тем известно, что преимущественно изометрическая гиперфункция приводит к более интенсивной активации энергообразования и синтеза белка в миокардиальных клетках [8, 10]. Индивидуальное изучение характера ремоделирования левого желудочка у больных гемофилией выявило у 63,8% нормальную геометрию левого желудочка, у 36,2% – концентрическое ремоделирование.

Развитие левожелудочковой дисфункции у больных гемофилией подтверждают данные по состоянию диастолической функции левого желудочка. В отличие от группы контроля, у лиц с гемофилией происходит возрастание ригидных свойств миокарда на 13,5% (p<0,05) (табл. 2), а также снижение податливости левого желудочка (в отличие от группы контроля на 21,5% (p<0,05), при этом σ кд, отражающий преднагрузку левого желудочка, в основной группе был ниже, чем в контрольной группе и в группе сравнения (табл. 2). Повышение ригидности отразилось на спектре трансмитрального кровотока, приведя к снижению как МСРН, так и ССРН на фоне роста МСПН и ССПН. Данные сдвиги привели к уменьшению соотношения МСРН/МСПН на 16,2% (p<0,05), в отличие от группы контроля. Это свидетельствует о нарушении пассивных свойств диастолы. ФИР у больных гемофилией, в отличие от группы контроля, была удлинена в 1,5 раза (p<0,05). Уменьшение податливости левого желудочка у больных гемофилией привело к повышению постнагрузки для левого предсердия и возрастанию давления в этой камере на 24,8% (p<0,05) по сравнению с группой контроля. При этом в основной

группе, в отличие от группы контроля, отмечается увеличение как линейных, так и объемных показателей левого предсердия с ростом объема его опорожнения (на 18,1%,  $p < 0,05$ ) – по сравнению с группой контроля и ФИО ЛП (на 11,2%,  $p < 0,05$ ) (табл. 3). При сопоставлении показателей фазовой структуры сердечного цикла левых отделов сердца группы лиц с гемофилией и группы контроля выявленные отличия заключались в удлинении ФИР ( $p < 0,05$ ). На фоне больших значений фазы изометрического расслабления ( $p < 0,05$ ) прослеживалось уменьшение продолжительности механической диастолы, удлинение фазы асинхронного сокращения ( $p < 0,05$ ). Укорочение длительности диастолы в группе больных гемофилией по сравнению с группой контроля свидетельствует о нерациональной работе сердца в связи с уменьшением времени восстановления энергетических субстратов в миокарде. При индивидуальной оценке у 39,7% больных отмечался фазовый синдром гиподинамии левого желудочка 1 степени, а у 60% обследуемых хронокардиограмма не отражала характерных фазовых сдвигов.

У больных гемофилией, в отличие от группы контроля, отмечались более низкие значения СИ (ниже на 9,4% ( $p < 0,05$ ) при повышении значения ОПСС (на 15,8%,  $p < 0,05$ ). В целом для группы больных гемофилией был характерен эукинетический тип гемодинамики. При индивидуальной оценке этот тип гемодинамики выявлен у 65,5%, гипокINETический у 34,5% больных.

## Выводы

1. Для больных гемофилией характерно формирование левожелудочковой гиперфункции преимущественно по изометрическому типу.
2. Диастолическая функция левого желудочка характеризуется нарушением как пассивного наполнения, так и активного расслабления.
3. Изучение ремоделирования левого желудочка демонстрирует преобладание нормальной геометрии этой камеры сердца и концентрического ремоделирования.
4. При фазовом анализе механической активности левых отделов сердца для больных гемофилией характерны синдромы гиподинамии 1 степени и неопределенная хронокардиограмма.
5. Гемодинамика большого круга кровообращения характеризуется превалированием эукинетического и гипокINETического вариантов гемодинамики.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Али Садек Али, Сергакова Л.М., Атьков О.Ю. Нормальные внутрисердечные потоки у лиц среднего возраста по данным доплерэхокардиографии // Тер. архив. – 1989. – № 9. – С. 85–91.
2. Беленков Ю.Н., Рыфф И.М. Сопоставление данных эхокардиографии и морфологии сердца у здоровых лиц и больных с сердечно недостаточностью // Кардиология. – 1981. – № 3. – С. 84–87.
3. Беленков Ю.Н. Роль нарушений систолы и диастолы в развитии сердечной недостаточности // Тер. архив. – 1994. – № 9. – С. 3–5.

4. Блажиевич И.А. Клинические особенности, коморбидность и эффективность терапии гемофилии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 26 с.
5. Кубергер М.Б. Методы исследования гемодинамики и кардиодинамики // Болезни сердца и сосудов / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 1. – С. 382–412.
6. Коротников К.И. Импульсная доплерэхокардиография в оценке диастолической функции миокарда левого желудочка при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1992. – № 1. – С. 28–30.
7. Кубышкин В.Ф. Кардиодинамические фазовые синдромы. – Киев, 1982. – 192 с.
8. Меерсон Ф.З. Гиперфункция, гипертрофия. Недостаточность сердца. – М., 1968. – 388 с.
9. Меерсон Ф.З., Абдикалиев Н.А. Патогенез и предупреждение токсической контрактуры сердца // Кардиология. – 1981. – № 3. – С. 87–89.
10. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. – М., 1978. – 243 с.
11. Митрофанов И.М., Николаев Ю.А., Долгова Н.А., Поспелова Т.И. Региональные особенности полиморбидности в современной клинике внутренних болезней // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 6. – С. 26–29.
12. Молостова В.В. Клинико-функциональная оценка изменений сердца у больных вегетативно-дисгормональной миокардиодистрофией : дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 1986. – 286 с.
13. Тенцова И.А., Атопков В.А., Модел С.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных гемофилией // Проблемы гематологии и переливания крови. – 2002. – № 1. – С. 86.
14. Dodge H., Hay R.E., Sandler H. An angiocardigraphic method for directly determining left ventricular stroke volume in man // Circulat. Res. – 1962. – No. 11. – P. 739–745.
15. Marsh G., Green L., Mynne G. et al. Left ventricular end-systolic pressure-dimension and stress-length relations in normal human // Amer. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 44. – P. 1311–1317.
16. Quinones M.A., Mokotoff D.M., Nouri S. et al. Noninvasive quantification of left ventricular wall stress. Validation of method and application to assessment of chronic pressure overload // Amer. J. Cardiol. – 1980. – Vol. 45, No. 4. – P. 782–790.
17. Ratshin R.A., Rackley C.E., Russell E.O. Determination of left ventricular preload and afterload by quantitative echocardiography in man // Circulat. Res. – 1974. – Vol. 34. – P. 711–718.
18. Stork Th.K., Muller R.M., Piske G. et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressure by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound // Amer. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64, No. 10. – P. 655–660.

*Поступила 03.11.2016*

## Сведения об авторах

**Косинова Марина Владимировна**, зав. отделением гематологии ГАУЗ “Кемеровская областная клиническая больница”, главный областной гематолог ДОЗН КО.  
Адрес: 650066, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22.

E-mail: mvkosinova@yandex.ru.

**Третьяков Сергей Владиславович**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: ser53953824@yandex.ru.



## ОТДАЛЕННЫЕ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У БОЛЬНЫХ С ПРОФЕССИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ВРЕДНЫХ ГЕМАТОТРОПНЫХ ФАКТОРОВ

Л.Ю. Зюбина, Л.А. Паначева, Л.А. Шпагина, М.А. Зуева

ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России  
E-mail: LAP232@yandex.ru

## DISTANT HEMATOLOGICAL SYNDROMES OF THE PATIENTS WITH OCCUPATIONAL DISEASES FROM EXPOSURE TO HARMFUL HEMATOTROPIC FACTORS

L.Yu. Zyubina, L.A. Panacheva, L.A. Shpagina, M.A. Zueva

Novosibirsk State Medical University

Изучены отдаленные гематологические синдромы у больных с профессиональной патологией, обусловленной воздействием гематотропных факторов. На момент диагностики у больных с хронической интоксикацией органическими растворителями и хронической интоксикацией соединениями урана выявлена гипорегенераторная нормохромная анемия в сочетании с лейкопенией и/или тромбоцитопенией. При хронической свинцовой интоксикации наблюдалась классическая гиперсидеремическая, гиперрегенераторная, гипохромная анемия. В постконтактном периоде у всех пациентов сохранялась транзиторная би- или панцитопения с преобладанием норморегенераторной нормохромной анемии легкой степени. При свинцовой интоксикации, несмотря на то, что синтез порфиринов и гема восстановился, отмечена такого же характера непостоянная анемия. На протяжении последних 40 лет не зарегистрировано ни одного случая профессионального заболевания крови.

**Ключевые слова:** профессиональные заболевания, хроническая интоксикация свинцом, органическими растворителями, ураном, ртутью, вибрационная болезнь, анемии.

Long-term hematological syndromes were studied in patients with occupational pathology, conditioned by influence of hematotropic factors. At the moment of diagnosis hypoplastic anemia in combination with leukopenia and/or thrombocytopenia was detected in patients with chronic intoxication with organic solvents and chronic intoxication with uranium compounds. In chronic lead intoxication classic hypersideremic, with high reticulocyte count, hypochromic anemia was observed. In post-exposure period transient bi- or pancytopenia with predominance of normogenerative normochromic low-grade anaemia was found in all patients. In lead intoxication despite the fact that synthesis of porphyrines and haem have restored, the same inconstant anaemia was noted. Over the last 40 years no case of occupational health problem associated with blood has been registered.

**Key words:** occupational health problem, chronic intoxication with lead, organic solvents, uranium, mercury, pneumatic hammer disease (HAVS), anaemia.

Изменения в системе кроветворения в условиях воздействия вредных производственных факторов (ВПФ) достаточно часты и весьма разнообразны и к настоящему времени имеют определенную систематизацию с учетом современной трансформации санитарно-гигиенических характеристик условий труда (СГХУТ). Наиболее полное описание профессиональных заболеваний крови дано представителями отечественной школы профпатологов – А.М. Рашевской, Л.А. Зориной, Н.С. Соркиной [1, 10]. Им принадлежит классификация гемопатий в условиях воздействия гематотропных ядов, подробное описание клинико-гематологических синдромов в условиях контакта с бензолом и его гомологами. Дальнейший накопленный научный материал позволил разделить реакции крови в ответ на воздействие разнообразных производственных факторов на: неспецифические реакции крови, зависящие от характера производств, являясь неотъемлемой частью адаптивных процессов, и специфические – с известными патогенетическими механизмами их формирования.

В последние десятилетия, благодаря техногенному

прогрессу в промышленности, принятию законодательных документов, запрещающих использовать особо токсические химические вещества на производстве (например, бензол и его гомологи), тяжелые гематологические заболевания – гемобластозы, апластическая и гемолитические анемии стали регистрироваться значительно реже. Неспецифические же гематологические проявления имеют, как правило, транзиторный лейкомоидный характер в виде нейтрофильного, эозинофильного, лимфоцитарного лейкоцитоза и дисмикрэлементного дефицита железа – латентного и гемового [13]. Последний развивается преимущественно у женщин, часто независимо от характера труда. Указанные изменения в периферической крови требуют тщательного дифференциального диагноза с соответствующей непрофессиональной патологией, при которых возможны патогномичные изменения. В литературе указывается на высокую частоту железодефицитной анемии (ЖДА) и латентного дефицита железа (ЛДЖ), преходящих цитопений у женщин, имеющих производственный контакт с различными вредными химическими факторами [6, 11, 12].



Наличие специфических изменений кроветворения в сочетании с поражением других систем от воздействия политропных ВПФ в малых, но превышающих допустимые концентрации дозах, являются основанием для верификации профессиональных хронических интоксикаций. При этом специфические изменения со стороны крови являются, как правило, ведущими при установлении диагноза [7, 8]. По механизму воздействия вредных факторов возможно формирование наиболее частых гематологических синдромов, определяющих нозологическую форму – это нарушение гемопоэза в виде депрессии кроветворения под влиянием бензола, хлордихлорбензола, ароматических углеводородов, гексахлорциклопексана, стирола, этиленоксида, электромагнитных излучений, ионизирующего излучения и нарушение синтеза порфиринов и гема (свинец, акрилаты).

Вместе с тем в литературе обращено недостаточно внимания как на производственно-обусловленные гематологические изменения, так и на сугубо специфические с известными механизмами влияния на гемопоэз, являющиеся основополагающими в диагностике профессиональных заболеваний. Отсутствуют и исследования, касающиеся отдаленных гематологических последствий в постконтактном периоде у больных с хроническими интоксикациями от воздействия гематотропных факторов (органические растворители, свинец, уран и др.), а также при воздействии многих негематотропных химических веществ. Например, при хронической ртутной интоксикации (ХРИ) могут формироваться анемический и лейкопенический синдромы, механизмы которых отчетливо не установлены. Наличие же клинико-гематологических изменений усугубляют другие полисистемные нарушения, присущие каждому профессиональному заболеванию.

## Материал и методы

Обследовано 100 больных в динамике профессионального заболевания (на момент диагностики и в постконтактном периоде, спустя  $15,2 \pm 5,6$  лет). Из них 50 человек находились в контакте с гематотропными факторами: органическими растворителями (ароматические углеводороды, ксилол, стирол, ацетон и др.) – 20 человек, с парами свинца (20 человек) и соединений урана (10 человек). В качестве сравнения обследованы 30 больных с вибрационной болезнью (ВБ) и 20 – с ХРИ. Трудовой стаж больных на период диагностики составлял 16–23 года. Профессиональные заболевания диагностированы согласно имеющимся у больных на то время клинико-лабораторным и инструментальным проявлениям с учетом данных СГХУТ.

Последующее трудоустройство больных с возмещением им утраты профессионального дееспособности составляло от 30 до 70%, что свидетельствовало о наличии выраженных клинико-лабораторных изменений. Стаж постконтактного периода варьировал от 15 до 25 лет, в течение которого больные неоднократно в условиях отделения профпатологии получали медикаментозное, а в последующем санаторно-курортное лечение. На период настоящего обследования возраст пациентов в среднем

составил  $63,3 \pm 10,5$  гг. В динамике наблюдения изучены гемограммы и показатели феррокинетике.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы Statistica 9.0. Различия показателей определялось методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считалось статистически значимым при  $p < 0,05$  (при 5%-м уровне значимости). Средняя и стандартная ошибка средней ( $M \pm m$ ) выполнена для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли.

## Результаты и обсуждение

Оказалось, что у всех больных с хронической интоксикацией органическими растворителями (ХИОР) до диагностики профессионального заболевания на протяжении 5–15 лет имели место хроническая постгеморрагическая ЖДА либо ЛДЖ, обусловленные гиперполименореей на фоне эндокринных нарушений. По поводу этого они периодически получали лечение ферропрепаратами и вновь продолжали контакт с ВПФ. У больных остальных групп, независимо от ВПФ, при анализе амбулаторных карт анемии не было, хотя у  $32,9\% - 69,0\%$  женщин определен ЛДЖ при нормальном уровне гемоглобина (Нв) –  $134,1 \pm 2,5$  г/л у больных с хронической свинцовой интоксикацией (ХСИ) и хронической интоксикацией ураном (ХИУ) и  $139,6 \pm 0,65$  г/л – с ХРИ и ВБ.

Гематологический синдром у всех больных с ХИОР и ХИУ характеризовался гипорегенераторной нормохромной анемией с лейкопенией и (или) тромбоцитопенией разной степени выраженности, подтвержденной депрессией кроветворения по данным стеральной пункции [2, 9, 13]. При ХСИ выявлены классическая гиперсидеремическая, гиперрегенераторная, гипохромная анемия со средним уровнем эритроцитов (Эр.) –  $3,30 \times 10^{12} \pm 0,65$ , Нв –  $90,1 \pm 3,7$  г/л, повышенным уровнем ретикулоцитов (Рет.)  $3,05 \pm 0,27\%$  и сывороточного железа (СЖ) –  $35,5 \pm 5,2$  мкмоль/л. Показатели периферической крови при ВБ и ХРИ были в пределах нормы (табл. 1).

Обследование больных с ХСИ, ХИОР, ХИУ в постконтактном периоде указывало на сохраняющиеся нарушения практически во всех ростках кроветворения [3, 4]. Так, при сатурнизме в  $65,0\%$  случаев определялась норморегенераторная нормохромная анемия легкой степени (Эр.  $3,23 \times 10^{12} \pm 0,78$ ; Нв  $106 \pm 3,4$  г/л) с уровнем ретикулоцитов  $1,25 \pm 0,06\%$ . У остальных средний уровень Нв соответствовал нижней границе нормы и составлял лишь  $120,5 \pm 2,3$  г/л. Остальные показатели гемограммы и СЖ оставались на нормальных цифрах (табл. 2). Поиск причины анемического синдрома, который изменил свой классический, свойственный для сатурнизма характер, не уточнил генез и этиологию и был расценен как специфический для ХСИ в отдаленном периоде. Кроме указанных гематологических изменений, у всех больных сохранялся астено-невротический синдром, выраженный в той или иной степени и характеризующийся периодами значительного ухудшения, синдром полинейропатии верхних и реже – нижних конечностей с той же тенденцией.

У  $85,0\%$  лиц с ХИОР также регистрировалась анемия почти при каждой госпитализации (1 раз в 1–2 года) со

Таблица 1

**Гематологические показатели у больных с профессиональными заболеваниями на момент диагностики**

Показатели	Профессиональные заболевания				
	ХСИ (n 20)	ХИОР (n 20)	ХИУ (n 10)	ХРИ (n 20)	ВБ (n 30)
Эр., $\times 10^{12}$	3,30±0,65	3,11±0,92	3,02±0,48	4,12±0,55	4,42±1,48
Нв, г/л	90,1±3,7	98,2±3,7	95,1±3,7	138,1±2,7	142,1±4,7
Цветовой показатель	0,75±0,05	0,92±0,07	1,01±0,05	0,92±0,04	0,90±0,09
Рет., %	3,05±0,27	0,52±0,07	0,63±0,03	1,05±0,28	1,07±0,32
Лейкоциты, $\times 10^9$	6,8±1,1	4,2±1,1	3,8±1,8	6,6±1,7	7,9±2,0
Тромбоциты, $\times 10^9$	213,0±21,4	156,0±21,4	173,0±11,8	225,0±19,4	229,0±11,5
СЖ, мкмоль/л	35,5±5,2	23,7±5,3	18,5±3,2	14,5±3,2	16,5±3,2

Таблица 2

**Гематологические показатели у больных с профессиональными заболеваниями в постконтактном периоде**

Показатели	Профессиональные заболевания				
	ХСИ (n 20)	ХИОР (n 20)	ХИУ (n 10)	ХРИ (n 20)	ВБ (n 30)
Эр., $\times 10^{12}$	3,23±0,78	3,32±0,34	3,21±0,95	3,32±0,83	4,33±0,65
Нв, г/л	106,3±3,4	109,0±3,7	98,5±10,3	107,8±3,8	136,1±0,5
Цветовой показатель	1,03±0,70	1,02±0,04	1,03±0,21	1,03±0,05	0,93±0,03
Рет., %	1,25±0,06	0,35±0,05	0,63±0,07	1,53±0,31	0,82±0,11
Лейкоциты, $\times 10^9$	5,1±0,6	3,3±0,7	4,2±0,7	4,0±0,59	6,7±0,8
Тромбоциты, $\times 10^9$	198,0±9,5	80,0±11,4	154,0±4,6	210,5±15,3	233,7±21,4
СЖ, мкмоль/л	13,8±3,1	15,4±2,4	17,2±3,2	16,2±3,4	20,3±2,1

средним значением Эр.  $3,32 \pm 0,34 \times 10^{12}$  и Нв  $109,0 \pm 3,7$  г/л и низким костномозговым ответом (уровень Рет.  $0,35 \pm 0,05\%$ ). У 55,0% больных отмечена склонность к лейкопении до  $3,3 \times 10^9 \pm 0,7$  ( $p < 0,05$ ) с клиникой иммунного дефицита и у 65,0% – тромбоцитопения до  $80,0 \times 10^9 \pm 11,4$  ( $p < 0,05$ ) без геморрагических проявлений (табл. 2).

Уровень СЖ соответствовал норме и составил у всех больных ХИОР  $15,4 \pm 2,4$  мкмоль/л. У 45,0% пациентов имел место синдром панцитопении, у 25,0% – сочетание анемии с лейкопенией, у 15,0% – анемии и тромбоцитопении. Наряду с гематологическими нарушениями, по-прежнему, имелись проявления вегетативно-сенсорной полинейропатии, преимущественно верхних конечностей и астено-невротические симптомы, характеризующиеся периодами значительного ухудшения.

Для всех больных с ХИУ характерно нестабильное состояние показателей периферической крови в виде транзиторного снижения тех или иных ее компонентов: у всех больных – гипорегенераторная норма-гипохромная анемия (Эр.  $3,21 \times 10^{12} \pm 0,95$ ; Нв  $98,5 \pm 10,3$  г/л, Рет.  $0,63 \pm 0,07\%$ ), наклонность к лейкопении у 75,0% (от  $3,6$  до  $5,5 \times 10^9$ ) и тромбоцитопении (до  $154,0 \times 10^9 \pm 4,6$ ). Диагностический поиск не позволял также объяснить другими причинами и механизмами указанные изменения в гематологических показателях. Показатели СЖ при этом оставались на нормальных цифрах. Перечисленные изменения расценены как проявления отдаленных последствий от действия урана. Вместе с тем практически у всех обследованных больных ХИУ в течение многих лет наблюдения сохранялся оссалгический, астенический, энцефалопатический синдромы с волнообразным течением [14]. У всех больных, контактирующих с гематотро-

ными факторами на протяжении всего срока наблюдения, сохранялся первичный процент утраты трудоспособности, что свидетельствовало о стабилизации всех клинико-лабораторных нарушений.

Следует отметить склонность к лейкопении и анемии у больных с ХРИ (группа сравнения), у которых в 35,0% случаев средний уровень Нв составил  $107,8 \pm 3,8$  г/л, а количество Эр.  $3,32 \times 10^{12} \pm 0,83$ . При этом в 40,0% средний уровень лейкоцитов не превышал  $4,0 \times 10^9 \pm 0,59$ . У остальных больных все показатели были в пределах референсных значений. Обращает на себя внимание то, что проявления поражения центральной нервной системы у больных с наличием гематологических изменений были более выраженными. У пациентов с ВБ сохранялись в той или иной степени ангиодистонический и полинейропатический синдромы при неизменных гематологических показателях периферической крови (табл. 2).

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют не только о неблагоприятном влиянии на систему кроветворения в период экспозиции с ВПФ гематотропного характера, являющимся основополагающим в диагностике профессиональных заболеваний, но и о долгосрочных нарушениях в системе гемопоэза, спустя много лет после прекращения контакта [5]. При этом состояние депрессии кроветворения, свойственное воздействию ароматических углеводородов и соединений урана, очевидно, сохраняет свой патогенез, о чем свидетельствует его нормохромный гипорегенераторный характер при отсутствии выявленных других причин указанных изменений. Стабильность гематологических нарушений не требовала проведения специальных исследований (стеральной пункции и трепанобиопсии), носящие в

данных случаях академический интерес. В то же время при ХСИ в длительном постконтактном периоде восстанавливается синтез порфиринов и гема и анемия не имеет тех специфических проявлений, которые присутствовали при первичной диагностике этой профессиональной патологии. Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца) как при ХСИ, так и при ХРИ не позволили однозначно определить другую этиологию и генез цитопенических синдромов и дали возможность высказать мнение о пролонгированном, долгосрочном токсическом влиянии ВПФ на гемопоэз. Выявлена прямая зависимость наличия гематологических изменений от первичной степени тяжести профессионального заболевания. На протяжении последних 40 лет не зарегистрировано ни одного случая профессионального заболевания крови (гемобластоз, апластическая и гемолитическая анемия), что указывает на определенные достижения в медицинском обслуживании рабочих, находящихся в контакте с ВПФ. Важность полученных данных, немногочисленность обследованного контингента, отсутствие подобных литературных данных свидетельствуют о необходимости продолжения начатого поиска выявляемых гематологических изменений и их оптимальной коррекции.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.*

## Литература

- Зорина Л.А., Соркина Н.С. Профессиональные заболевания с преимущественным поражением системы крови // Руководство по профессиональным заболеваниям. – М.: Медицина, 1983. – Т. 1. – С. 87–125.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Отдаленный гематотропный эффект производственного экспонирования к урану и органическим растворителям // Материалы II Всерос. съезда врачей-профпатологов. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 147–149.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Характеристика производственно обусловленных гемопатий и профессиональных заболеваний крови // Матер. III Всерос. съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 37–45.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. и др. Особенности гематологического синдрома в отдаленном периоде хронических токсико-химических интоксикаций // Матер. III Всерос. съезда врачей-профпатологов. – Новосибирск, 2008. – С. 244–245.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Паначева Л.А. Производственно обусловленные гемопатии и профессиональные заболевания крови // Медицина труда и пром. экология. – 2008. – № 11. – С. 15–19.
- Иванов Н.Р., Ильина В.А. Изучение состояния красной крови у работниц радиоэлектронной промышленности // Принципы организации гематологической помощи. Тезисы докладов конференции гематологов РСФСР. – Л., 1987. – С. 259–260.
- Лосева М.И., Шпагина Л.А., Сухаревская Т.М. и др. Эколого-производственные аспекты гемопатий // Журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2004. – № 1–2. – С. 150–156.
- Лосева М.И., Шпагина Л.А., Третьяков С.В. и др. Патоморфоз и эпидемиологическая эволюция болезней внутренних органов при воздействии производственных факторов // Журн. клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – № 1–2. – С. 89–98.
- Паначева Л.А., Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю. Эколого-производственные аспекты формирования опухолевых заболеваний кроветворной ткани и гемопатий // Бюллетень научного совета. Медико-экологические проблемы работающих. – 2006. – № 2. – С. 72–77.
- Рашевская А.М., Зорина Л.А. Профессиональные заболевания системы крови химической этиологии. – М.: Медицина, 1968. – 294 с.
- Соколов В.В., Грибова И.А., Зорина Л.А. Частота анемий у лиц, работающих в контакте с низкими концентрациями токсических веществ // Советская медицина. – 1979. – № 7. – С. 73–78.
- Соркина Н.С., Измерова Н.И., Иванова Л.А. и др. Профессиональные заболевания, вызываемые воздействием химических веществ // Профессиональная патология: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 158–186.
- Шпагина Л.А., Зюбина Л.Ю., Паначева Л.А. и др. Характеристика анемического синдрома в условиях длительного производственного контакта с органическими растворителями // Медико-социальная реабилитация работающих и пострадавших на производстве и охрана здоровья работающего населения : матер. конф. – Новосибирск, 2005. – С. 216–217.
- Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Зюбина Л.Ю. Особенности гематологического синдрома при производственном воздействии соединений урана // Профессия и здоровье : матер. IV Всерос. конгресса. – 2005. – С. 315–316.

*Поступила 27.10.2016*

## Сведения об авторах

**Зюбина Лариса Юрьевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: zyubnalarisa@ngs.ru.

**Паначева Людмила Алексеевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: LAP232@yandex.ru.

**Шпагина Любовь Анатольевна**, докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: mkb-2@yandex.ru

**Зуева Марина Алексеевна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО “Новосибирский медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: marinazb@rambler.ru.

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК [616.3+616-08-039.73]+[616.411-006+616-08]

## ЦИТОПРОТЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ПАТОЛОГИИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ГЕМОБЛАСТОЗАМИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

А.М. Осадчук, И.Л. Давыдкин, Т.А. Гриценко

ФГБОУ ВО "Самарский государственный медицинский университет" Минздрава России  
E-mail: maxlife2004@mail.ru

## CYTOPROTECTIVE THERAPY IN PATHOLOGY OF THE DIGESTIVE TRACT IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES, CHEMOTHERAPY RECEIVING

A.M. Osadchuk, I.L. Davydkin, T.A. Gritsenko

Samara State Medical University

В обзоре приведены современные сведения по терапии различных заболеваний и вторичных поражений органов пищеварительного тракта цитопротективными препаратами. Освещена роль таурина, урсодеоксихолевой кислоты, сукральфата, препаратов висмута и пентоксифиллина в терапии и профилактике заболеваний пищеварительного тракта. Показано, что использование цитопротекторов в значительной мере повышает степень эффективности основных схем терапии, что создает перспективы для расширения показаний их применения и поиска новых, более эффективных средств цитопротекции.

**Ключевые слова:** таурин, урсодеоксихолевая кислота, сукральфат, препараты висмута, пентоксифиллин, цитопротекторы.

The review presents current information on the treatment of various diseases and secondary lesions of the digestive tract by a cytoprotective agents. It highlights the role of taurine, ursodeoxycholic acid, sucralfate, bismuth drugs and pentoxifylline in the treatment and prevention of diseases of the gastrointestinal tract. It is shown that the use of cytoprotectors greatly increases the efficiency of the basic regimens, which creates opportunities for the expansion of indications for their application and the search of new and more effective means of cytoprotection.

**Key words:** taurine, ursodeoxycholic acid, sucralfate, bismuth preparations, pentoxifylline, cytoprotectors.

### Введение

Заболееваемость гемобластозами в России в 2014 г. среди мужчин занимает 7-е место (4,3%) в структуре онкопатологии и 6-е место (4,5%) – у женщин [1]. Однако экономические потери, связанные с лечением и нетрудоспособностью больных с гемобластозами, в высокоразвитых странах занимают 2-е место после рака легкого [7]. При этом заболеваемость гемобластозами занимает первое место в структуре онкопатологии среди лиц до 30 лет, что является особенно драматичным [1]. В последние годы благодаря внедрению в клиническую практи-

ку новых схем полихимиотерапии существенно изменились качество и длительность жизни онкогематологических больных. Увеличение продолжительности жизни больных с гемобластозами создало предпосылки для появления актуальной проблемы онкогематологии – токсического воздействия полихимиотерапии, сопровождающейся глубокой миело- и иммунодепрессией, миелотоксическим агранулоцитозом, анемией, развитием оппортунистических инфекций [1, 18], нарушением функции различных органов и систем, в том числе, поражением пищеварительного тракта [2]. Показано, что цитотоксическая терапия может вызывать тяжелые поражения ро-



товой полости, пищевода, желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы, способных создавать угрозу для жизни таких больных [3, 15]. Обосновывается, что применение полихимиотерапии сопровождается нарушениями пролиферативной и апоптозной активности эпителиальных клеток пищеварительного тракта, прогрессирование которых ведет к развитию атрофии и эрозированию слизистых оболочек [25]. Недостаточная эффективность терапии, используемой для лечения и профилактики патологии пищеварительного тракта, создает предпосылки для ее совершенствования [2, 23]. Группой препаратов, способной положительно влиять на метаболические процессы и клеточное обновление эпителиальных клеток пищеварительного тракта, являются цитопротективные средства. Среди препаратов, использование которых возможно для профилактики и лечения поражений пищеварительного тракта у лиц, получающих полихимиотерапию, следует указать таурин, препараты висмута, сукральфат, пентоксифиллин [4, 12] и урсодеоксихолевую кислоту [15]. Показано, что использование цитопротекторов в значительной мере повышает степень эффективности основных схем терапии, что создает перспективу для расширения показаний их применения и поиска новых более эффективных средств цитопротекции.

Цель обзора: осветить роль цитопротективной терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта у лиц, получающих цитостатическую терапию.

*Роль таурина в цитопротекции.* Применение таурина снижает токсичность противоопухолевой терапии и улучшает качество жизни онкологических больных [24]. Фармакологические эффекты таурина связаны с уменьшением апоптозной активности [11], что связано с блокадой входа кальция в клетки [17]. Ингибирование апоптоза таурином обуславливается его способностью блокировать каспазу-9 [26]. Таурин играет роль иммуномодулятора и цитопротектора, что объясняется его способностью ингибировать в макрофагах и других клетках продукцию оксида азота, фактора некроза опухоли – альфа (ФНО $\alpha$ ), провоспалительных простагландинов, интерлейкинов и прочих медиаторов воспаления. Предполагается, что свои эффекты таурин может реализовывать через взаимодействие с транскрипционными факторами семейства NF- $\kappa$ B, контролирующими функцию генов провоспалительных молекул. Таурин блокирует указанные факторы транскрипции и синтеза медиаторов воспаления не происходит [16]. Таурин положительно воздействует на процессы клеточного гомеостаза слизистой оболочки пищеварительного тракта, оптимизируя показатели апоптоза и клеточной пролиферации [9]. Показано, что таурин защищает слизистую оболочку желудка от ulcerации посредством усиления продукции глутатиона, стимуляторов факторов роста, стабилизации клеточных мембран эпителиальных клеток [19]. Были получены аналогичные результаты в плане использования таурина в качестве цитопротектора при лечении различных форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) [9] и мукозитах слизистой оболочки толстой кишки у лиц, получающих полихимиотерапию [4]. Показано, что таурин, улучшает регенераторные способности сли-

зистой оболочки кишечника через изменение экспрессии ряда ключевых генов, ответственных за экспрессию Ki-67 и TLR. В свою очередь, оптимизация процессов апоптоза и пролиферации в колоноцитах сопровождается улучшением макроскопического состояния слизистой оболочки толстой кишки, восстановлением баланса микрофлоры. Можно предположить, что таурин также оказывает прямой пребиотический эффект и служит питательной средой для резидентной микрофлоры. Рекомендуемый режим дозирования таурина – 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед. [4, 9].

*Роль препаратов висмута в цитопротекции.* Препараты висмута повышают синтез слизи, бикарбонатов, гастропротективных простагландинов в слизистой оболочке желудка, оказывают антиоксидантный эффект, снижают содержание провоспалительных цитокинов и активность пепсина, связываются с белками в зоне некроза, улучшают микроциркуляцию, повышают содержание факторов роста, ингибируют NO-синтазу и блокируют адгезию *Helicobacter pylori*. Таким образом, препараты висмута являются универсальными цитопротекторами [12, 20], что позволяет их рекомендовать больным, получающим полихимиотерапию с риском возникновения эрозивно-язвенного поражения желудка с целью профилактики или лечения уже возникшей гастродуоденальной патологии. Установлено, что назначение препаратов висмута пациентам с язвенной болезнью, получающих полихимиотерапию, снижает вероятность появления трудно рубцующихся язв желудка и уменьшает число резидуальных клинических симптомов после рубцевания язвенных дефектов [6]. Рекомендуемый режим дозирования препаратов висмута – 120 мг 4 раза в сутки в течение 2–4 нед.

*Роль сукральфата в цитопротекции.* Сукральфат повышает синтез простагландинов, оказывает антиоксидантный эффект, снижает содержание провоспалительных цитокинов, снижает активность пепсина, связывает желчные кислоты и белки в зоне некроза. Проведенные исследования свидетельствуют об эффективности применения сукральфата в терапии ГЭРБ, язвенной болезни и симптоматических эрозий и язв, связанных с применением цитостатической терапии, приемом алкоголя, стрессом [12, 22]. Рекомендуемый режим дозирования сукральфата – 1,0 г 4 раза в сутки в течение 2–4 нед.

*Роль пентоксифиллина в цитопротекции.* Пентоксифиллин снижает содержание провоспалительных цитокинов в организме и, в том числе, в слизистой оболочке верхних отделов пищеварительного тракта. Также пентоксифиллин улучшает микроциркуляцию, с чем связан его цитопротективный эффект в отношении слизистых оболочек [27]. Его прием может быть рекомендован при вторичных поражениях верхних отделов пищеварительного тракта: стрессовых язвах, гастропатиях, связанных с приемом цитостатиков, алкоголя [12, 14]. Рекомендуемый режим дозирования пентоксифиллина для лечения и профилактики поражений верхних отделов пищеварительного тракта составляет 400 мг 3 раза в сутки в течение 4 нед.

*Роль урсодеоксихолевой кислоты в цитопротекции.* Проведенные исследования свидетельствуют о том, что

урсодеоксихолевая кислота защищает слизистую оболочку пищевода и желудка от токсического воздействия желчных кислот [8]. Установлено, что урсодеоксихолевая кислота оказывает прямой цитопротективный эффект, защищая клетку от апоптоза. Тем не менее, механизмы антиапоптозного эффекта урсодеоксихолевой кислоты изучены недостаточно [13]. Доказано, что урсодеоксихолевая кислота способствует заживлению язв гастродуоденальной зоны [10] и успешному лечению рефрактерных к ингибиторам протонной помпы форм ГЭРБ [5].

Терапия ингибиторами протонной помпы больных с ГЭРБ, получающих полихимиотерапию, свидетельствует о замедленной эволюции как клинико-эндоскопических, так и морфологических и иммуногистохимических показателей. Назначение урсодеоксихолевой кислоты больным с ГЭРБ, получающих полихимиотерапию, позволило добиться клинико-эндоскопической ремиссии у 10 (33,3%) больных с катаральным эзофагитом и у 14 (46,7%) больных с эрозивным эзофагитом, рефрактерных к лечению ингибиторами протонной помпы, что объясняется цитопротективным эффектом урсодеоксихолевой кислоты [21]. Рекомендуются режим дозирования урсодеоксихолевой кислоты в качестве цитопротективного средства по 250 мг перед завтраком и обедом в течение 4 нед. у больных с неэрозивной формой ГЭРБ и 8 нед. у больных с эрозивной формой ГЭРБ [5].

## Заключение

В обзоре представлены сведения по использованию цитопротективных препаратов для лечения патологии пищеварительного тракта, в том числе при вторичных поражениях, ассоциированных с применением полихимиотерапии. Использование цитопротекторов в схемах лечения различных заболеваний и вторичной патологии пищеварительного тракта сопровождается повышением эффективности основных схем терапии и способствует улучшению результатов лечения. Это создает перспективы расширения показаний для применений цитопротективных средств и поиска новых, более эффективных средств, обеспечивающих цитопротекцию.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при написании статьи.*

## Литература

- Булиева Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах // Медицинский Альманах. – 2011. – Т. 18, № 5. – С. 132–137.
- Войцеховский В.В., Есенина Т.В., Гладун Е.В. и др. Анализ инфекционных осложнений у больных гемобластомами // Гематология и трансфузиология. – 2012 – Т. 57, № 3. – С. 38.
- Голубева О.В., Хлынова О.В. Функциональные нарушения поджелудочной железы на фоне проведения полихимиотерапии у больных острыми гемобластомами // Фундаментальные исследования. Медицинские науки. – 2014. – № 10. – С. 1089–1093.
- Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. Оптимизация лечения эрозивного поражения толстой кишки при гемобластозах: клинико-эндоскопические, микробиологические и иммуногистохимические особенности вмешательства // Сибирский научный медицинский журнал. – 2013. – Т. 33, № 2. – С. 78–84.
- Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. и др. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов, получающих полихимиотерапию: клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Т. 114, № 2. – С. 17–23.
- Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М. Перспективы применения препаратов висмута в терапии *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни желудка у лиц, получающих цитостатическую терапию // Медицинский альманах. – 2016. – Т. 41, № 1. – С. 39–44.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ "НМИРЦ" Минздрава России, 2016. – 250 с.
- Лапина Т.Л., Картавенко И.М., Ивашкин В.Т. Патогенетическое и терапевтическое значение желчных кислот при рефлюкс-гастрите // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 86–93.
- Осадчук А.М., Палушкина М.Г., Давыдкин И.Л. и соавт. Совершенствование терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: клинические, эндоскопические и иммуногистохимические особенности вмешательства // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 25, № 1. – С. 32–36.
- Селезнева Э.Я., Ильченко А.А., Чикунова Б.З. Цитопротективный эффект урсодеоксихолевой кислоты на слизистую оболочку органов гастродуоденальной зоны у больных пожилого возраста с сочетанием желчнокаменной болезни и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 44–47.
- Шестопалова Е.Л. Клиническая эффективность таурина в комплексном лечении хронического гастрита и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Волгоград, 2008. – 21 с.
- Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 2. – С. 56–59.
- Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid // J. Lipid. Res. – 2009. – Vol. 50, No. 9. – P. 1721–1734.
- Antonyan I.S., Godlevskii L.S. Role of dopaminergic mechanisms in the formation of stress-induced ulcer damages to the duodenum and stomach in rats // Neurophysiology. – 2012. – Vol. 44, No. 1. – P. 79–82.
- Barasch A., Peterson D.E. Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: Unanswered questions // Oral. Oncol. – 2003. – Vol. 39, No. 2. – P. 91–100.
- Casey R.G., Gang C., Joyce M. et al. Taurine attenuates acute hyperglycaemia-induced endothelial cell apoptosis, leucocyte-endothelial cell interactions and cardiac dysfunction // J. Vasc. Res. – 2007. – Vol. 44, No. 1. – P. 31–39.
- El-Idrissi A. Taurine increases mitochondrial buffering of calcium: role in neuroprotection // Amino Acids. – 2008. – Vol. 34, No. 2. – P. 321–328.
- Gruson D., Hilbert G., Portel L. et al. Severe respiratory failure requiring ICU admission in bone marrow transplants recipients // Europ. Resp. J. – 1999. – Vol. 13, No. 4. – P. 883–887.
- Hung C-R. Effect of taurine on gastric oxidative stress and hemorrhagic erosion in brain ischemic rats // Chinese Journal of Physiology. – 2006. – Vol. 49, No. 3. – P. 152–159.
- Lambert J.R. Pharmacology of colloidal bismuth subcitrate (De-Nol) and use in non-ulcer dyspepsia // *Helicobacter pylori* in peptic ulceration and gastritis / eds. B.J. Marshall, R.W. McCallum, R.L. Guerrant. – Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific Publications, 1991. – P. 201–209.

21. Marzioni M., Francis H., Benedetti A. et al. Ca<sup>2+</sup>-Dependent Cytoprotective Effects of Ursodeoxycholic and Tauroursodeoxycholic Acid on the Biliary Epithelium in a Rat Model of Cholestasis and Loss of Bile Ducts // Am. J. Pathol. – 2006. – Vol. 168, No. 2. – P. 398–409.
22. Maton P.N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy // Cleve Clin. J. Med. – 2003. – Vol. 70, No. 5. – S. 51–70.
23. Mego M., Holec V., Drgona L. et al. Probiotic bacteria in cancer patients undergoing chemotherapy and radiation therapy // Complement Ther. Med. – 2013. – Vol. 21, No. 6. – P. 712–723.
24. Sadzuka Y., Matsuura M., Sonobe T. The effect of taurine, a novel biochemical modulator, on the antitumor activity of doxorubicin // Biol. Pharm. Bull. – 2009. – Vol. 32, No. 9. – P. 1584–1587.
25. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D. et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients // Cancer Supplement. – 2004. – Vol. 100, No. 9. – P. 1995–2025.
26. Takatani T., Takahashi K., Uozumi Y. et al. Taurine inhibits apoptosis by preventing formation of the Apaf-1/caspase9-apoptosome // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2004. – Vol. 287, No. 4. – P. 949–953.
27. Shimizu N., Watanabe T., Arakawa T. et al. Pentoxifylline accelerates gastric ulcer healing in rats: roles of tumor necrosis factor alpha and neutrophils during the early phase of ulcer healing // Digestion. – 2000. – Vol. 61, No. 3. – P. 157–64.

Поступила 25.11.2016

### Сведения об авторах

**Осадчук Алексей Михайлович**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: maxlife2004@mail.ru.

**Давыдкин Игорь Леонидович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета. Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

E-mail: dagi2006@rambler.ru.

**Гриценко Тарас Алексеевич**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии Самарского государственного медицинского университета, врач-гематолог гематологического отделения № 1 клиники Самарского государственного медицинского университета.

Адрес: 443079, г. Самара, проспект Карла Маркса, 165 Б.

E-mail: taras876@mail.ru.

УДК 616-006.441

## ПРОБЛЕМА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ЛИМФОМ И IGG4-АССОЦИИРОВАННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ ЛИМФОУЗЛОВ

Г.В. Шамаева<sup>2</sup>, И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, Л.М. Маслова<sup>2</sup>, М.М. Агакишиев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский Государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> Городской гематологический центр ГБУЗ НСО "ГКБ № 2", Новосибирск

E-mail: post\_gem@mail.ru

## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS PROBLEMS OF MALIGNANT LYMPHOMA AND IGG4-RELATED DISEASES WITH LYMPH NODE INVOLVEMENT

G.V. Shamaeva<sup>2</sup>, I.B. Kovynev<sup>1</sup>, I.N. Nechunaeva<sup>2</sup>, L.M. Maslova<sup>2</sup>, M.M. Agakishiev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> City Hematology Center of Municipal City Hospital No. 2, Novosibirsk

Продemonстрирован клинический случай IgG4-ассоциированного заболевания с синдромом лимфаденопатии и спленомегалии. Приведена подробная литературная справка по проблеме. Обозначен алгоритм дифференциального диагноза, приведены критерии диагноза и подходы к терапии.

**Ключевые слова:** IgG4-ассоциированное заболевание, мультифокальный фибросклероз, неходжкинская лимфома, дифференциальный диагноз лимфаденопатии и спленомегалии.

The medical case of IgG4-associated disease with the syndrome of lymphadenopathy and splenomegaly was shown. There is a detailed literary reference with regard to the problem. The scheme of differential diagnosis is marked. Diagnosis criteria and ways of treatment are given.

**Key words:** IgG4-associated disease, multifocal fibrosclerosis, Non Hodgkin lymphoma, differential diagnosis of lymphadenopathy and splenomegaly.



IgG4-ассоциированное заболевание (IgG4-C3) – недавно признанная нозология, представляющая собой полиорганное, мультисистемное иммунное расстройство, основной характеристикой которого является массивный фиброз различных тканей и склонность к образованию опухолеподобных очагов в паренхиматозных органах, в том числе – в лимфатических узлах и селезенке [1]. В 1995 г. K. Yoshida подробно описал склеротическую псевдотуморозную форму аутоиммунного панкреатита, протекающего с сужением протоков поджелудочной железы [2]. Среди особенностей гистоморфологической картины, наряду с фиброзом, была выявлена массивная плазматочная инфильтрация. Заболевание отличалось высокой эффективностью глюкокортикостероидов. К 2000 году была обнаружена связь аутоиммунного панкреатита с повышением уровня в сыворотке крови IgG 4 типа и инфильтрацией ткани IgG4-плазматитами, а также фибросклерозом и облитерирующим флебитом. В 2003 г. T. Kamisawa объединил заболевания, ассоциированные с высокой экспрессией IgG4, в отдельную нозологическую форму и назвал его “аутоиммунное заболевание, связанное с IgG4” [3]. В феврале 2010 группа изучения IgG4-ассоциированных заболеваний, курируемая министерством здравоохранения Японии, разработала окончательное название нозологии – “заболевание, связанное с IgG4” (IgG4-related disease).

Морфологический субстрат поражения представлен выраженной инфильтрацией из лимфоцитов, плазматических и лимфоплазматических клеток, секретирующих 4-тип иммуноглобулиновых молекул класса G и выраженным фиброзом [4].

В крови пациентов наблюдается необычно высокий уровень минорного IgG 4 типа, в норме выявляемого лишь в следовых концентрациях и составляющего не более 5% от всего количества IgG крови (0,1–1,2 г/л) [5].

При этом вопрос о природе индукторов процесса и роли IgG именно 4 типа остается открытым. Обсуждается возможная роль врожденных аномалий механизмов адаптивного иммунитета [6].

Клинической особенностью патологии является высокая эффективность терапии стероидами и антиCD20-моноклональными антителами с редукцией отложений коллагена и благоприятным прогнозом при правильно подобранной терапии [7, 8].

Отмечено крайнее клиническое разнообразие поражений органов и тканей. Среди них поджелудочная железа, желчевыводящие пути и желчный пузырь, печень, слюнные железы, мягкие ткани шеи, ткани глазницы и глаз, щитовидная железа, легкие, почки, мочеточники, за грудинное и ретроперитонеальное пространства, сосудистая система, ЦНС, предстательная и молочные железы.

У 80% пациентов наблюдается лимфаденопатия, а примерно в 30% случаев заболевание может дебютировать лимфопролиферативной симптоматикой, что требует от онкогематолога и гематолога проведения дифференциального диагноза со злокачественной лимфомой [9].

Несмотря на то, что болезнь была описана во всем мире, истинная эпидемиология IgG4-ассоциированного заболевания остается неизвестной. Исследование, проведенное в Японии в 2009 году, показало, что частота встре-

чаемости заболевания составляет примерно 60 человек на миллион жителей. Заболевание, как правило, развивается у лиц в возрасте от 59 до 68 лет, с преобладанием мужчин (2,8: 1). Патология имеет клинические проявления, позволяющие предполагать диагноз злокачественной опухоли [10]. Литературных данных о распространенности IgG4-заболевания в России авторами не найдено.

**Клинический случай.** Пациент 77 лет, болен с 05.2013 года: отмечал нарастающую слабость и немотивированное похудание. В условиях многопрофильного стационара проводился онкологический поиск, однако опухолевого заболевания найдено не было. Пациент был выписан с диагнозом: хронический атрофический гастрит с синдромом диспепсии. Полипы толстой кишки (гистологически – тубулярная аденома с умеренной дисплазией). ИБС. Стенокардия напряжения ФК I. ПИКС (2004 г.). ХСН 2А.ФК2. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей 2 ст., склеротическая окклюзия артерий голени. Варикозная болезнь нижних конечностей. ХВН 2. Хроническая болезнь почек, гидрокаликоз обеих почек, пиелэктазия справа, вторично-сморщенная правая почка. Хр. пиелонефрит, латентное течение. Хр. простатит. ХБП 3 (СКФ=32,7 мл/мин). Данные спиральной компьютерной томографии определили наличие неспецифического интерстициального пневмонита с массивным легочным фиброзом неясного происхождения и увеличением внутригрудных лимфоузлов.

Больной осмотрен гематологом. Выявлена генерализованная периферическая лимфаденопатия. Лимфатические узлы множественные, плотные, размерами от 1,5 (шейные) до 3 см (паховые). Отмечена гепато-спленомегалия (S селезенки по УЗИ до 70 см<sup>2</sup>). Дифференциальный диагноз проводился между мелкоклеточными лимфомами (в том числе – парапротенемическими) и реактивным лимфопролиферативным синдромом. При дообследовании обнаружена поликлональная гипергаммаглобулинемия 61,9% с гипоальбуминемией и резким повышением IgG (до 58,2 г/л против 15,6 г/л в норме). М-градиент отсутствовал. При иммунофиксации крови и мочи белок Бенс-Джонса так же был отрицательным. Тем не менее, фрилайт-тест показал резкое нарушение соотношения свободных легких цепей Ig в пользу κ (2,06 при норме до 1,65).

Была проведена операционная биопсия пахового лимфоузла. Верификация процесса вызвала затруднения у морфологов и гистологические препараты биопсированного лимфоузла были отправлены в референс-лабораторию ГНЦ МЗ (г. Москва). Учитывая быструю отрицательную динамику общего состояния пациента в целях стабилизации процесса, больному был проведен курс полихимиотерапии по схеме R-COP. Однако, по заключению референс-лаборатории, убедительных данных за лимфому выявлено не было. Морфологом ГНЦ МЗ было высказано предположение об IgG4-связанном заболевании с вторичной лимфаденопатией.

В трепанобиоптате были обнаружены очаговые плазматочные инфильтраты. Предположение об IgG4-C3 нашло свое подтверждение благодаря исследованию концентрации IgG4 в крови пациента. Его уровень оказался вдвое выше нормы – более 2,5 г/л против 0,1–1,2. Таким



образом, были получены все необходимые диагностические критерии IgG4-C3 (Okazaki et al., 2006 [11]; Masaki Y. et al., 2008 [12]). Единственный курс полихимиотерапии с ритуксимабом привел к быстрой регрессии лимфаденопатии, уменьшению дыхательной недостаточности и общему улучшению самочувствия пациента, что характерно для IgG4-ассоциированной патологии и подтверждается многочисленными наблюдениями в клинике по данным литературы [7,8]. В динамике (июнь 2015 г.) сохранялась полная ремиссия лимфопролиферативного синдрома; значительно повысился общесоматический статус (нормализовался аппетит, на 6 кг увеличился вес). Пациент стал активен, ведет образ жизни, соответствующий его возрасту, состоит под диспансерным наблюдением ревматолога.

Выводы:

1. Все случаи лимфопролиферативного синдрома, протекающего с массивными фиброзно-склеротическими изменениями внутренних органов и сосудов конечностей, необходимо тестировать на IgG4-C3.
2. Наличие в биоптатах тканей морфологически идентифицированных инфильтратов из клеток лимфоплазмозитарного ряда в сочетании с поликлональной гипер-гаммаглобулинемией требуют исследования уровня IgG4 крови и исключения IgG4-C3.
3. Для эффективной дифференциальной диагностики между парапротеинемическими вариантами неходжкинских лимфом и IgG4-связанным заболеванием, протекающим с лимфопролиферативным синдромом, требуется высокая степень информированности врача-гематолога и онколога о пограничных иммунопатологических состояниях, "имитирующих" лимфоидную опухоль.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Седышев С.Х., Васильев В.И., Ковригина А.М. и др. Заболевание, связанное с IgG4: характеристика группы больных и терапия ритуксимабом // Терапевтический архив. – 2013. – Т. 85, № 2. – С. 48–53.
2. Yoshida K., Toki F., Takeuchi T. et al. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // Dig. Dis. Sci. – 2006. – Vol. 40. – P. 1561–1568.
3. Kamisawa T. Is it time to reconsider autoimmune pancreatitis? // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41 (12). – P. 1240–1.
4. Ghably J.G., Borthwick T. et al. IgG4-related disease: a primer on diagnosis and management // Annals of Allergy, Asthma & Immunology. – 2015. – Vol. 114, Issue 6. – P. 447–454.
5. Lighaam L.C., Aalberse R.C., Rispens T. IgG4-related fibrotic diseases from an immunological perspective: regulators out of control? // Int. J. Rheumatol. – 2012. – P. 78.
6. Della-Torre E., Lanzillotta M., Doglioni C. Immunology of IgG4-related disease // Clin Exp Immunol. – 2015. – Vol. 181 (2). – P. 191–206.
7. Stone J.H., Zen Y., Deshpande V. IgG4-related disease // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366 (6). – P. 539–51.
8. Yamamoto M., Awakawa T., Takahashi H. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74. – P. 146.
9. Koizumi S., Kamisawa T., Kuruma S. et al. Organ Correlation in IgG4-Related Diseases // J. Korean Med. Sci. – 2015. – Vol. 30 (6). – P. 743–83.
10. Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T. et al. The prevalence of IgG4-related disease in Japan, based on a nationwide survey in 2009 // Int. J. Rheumatol. – 2012. – P. 358–371.
11. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal // J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41. – P. 626–631.
12. Masaki Y., Sugai S., Umehara H. IgG4-related diseases including Mikuloc's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights // J. Rheumatol. – Vol. 37. – P. 1380–1385.

*Поступила 10.11.2016*

## Сведения об авторах

**Шамаева Галина Викторовна**, канд. мед. наук, врач отделения гематологии ГБУЗ НСО "ТКБ № 2" г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Ковынев Игорь Борисович**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: kovin\_gem@mail.ru.

**Нечунаева Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ НСО "ТКБ № 2" г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: nechir@mail.ru.

**Маслова Людмила Михайловна**, заведующая гематологическим консультационным центром ГБУЗ НСО "ТКБ № 2", г. Новосибирск.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, Дзержинского проспект, 44.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Агакишиев Мехти Магомедович**, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.5

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ ВО ВЗРОСЛОЙ КЛИНИКЕ НОВОСИБИРСКОГО ГОРОДСКОГО ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЦЕНТРА

И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, Р.В. Тарновский<sup>1</sup>, С.А. Таирова<sup>2</sup>, М.М. Агакишиев<sup>1</sup>, А.В. Мишенин<sup>2</sup>,  
Г.В. Шамаева<sup>2</sup>, В.С. Овчинников<sup>1</sup>, М.А. Колесникова<sup>1</sup>, Е.В. Мезит<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> Городской гематологический центр ГБУЗ НСО "ГКБ № 2", Новосибирск

E-mail: kovin\_gem@mail.ru

## CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF ACUTE LEUKEMIAS IN ADULT CLINIC OF NOVOSIBIRSK CITY HEMATOLOGY CENTER

I.B. Kovynev<sup>1</sup>, T.I. Pospelova<sup>1</sup>, R.V. Tarnovskiy<sup>1</sup>, S.A. Tairova<sup>2</sup>, M.M. Agakishiev<sup>1</sup>, A.V. Mishenin<sup>2</sup>,  
G.V. Shamaeva<sup>2</sup>, V.S. Ovchinnikov<sup>1</sup>, M.A. Kolesnikova<sup>1</sup>, E.V. Mezit<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup> City Hematology Center of Municipal City Hospital No. 2, Novosibirsk

На основании комплексного ретроспективного анализа за 10-лет наблюдения определена заболеваемость различными формами острых лейкозов в г. Новосибирске и Новосибирской области. Проведена иммунофенотипическая характеристика острых лейкозов пациентов, проживающих на данной территории. Исследована структура генетических и молекулярно-генетических аномалий, встречающихся в бластных клетках при острых миелоидных и лимфоидных типах лейкоза. Определено соотношение рекуррентных вариантов острых лейкозов в соответствии с генетическими и молекулярно-биологическими критериями классификации ВОЗ. Показано значение данных молекулярно-генетических (FISH и microarray геночипирование) исследований для оценки перспектив лечения и прогноза заболевания.

**Ключевые слова:** ретроспективный анализ, острый лейкоз, иммунофенотипирование, молекулярно-генетические аномалии, ВОЗ, FISH, геночипирование.

On the basis of the morbidity rate of various forms of acute leukemia was determined for the 10 year post-hoc analysis in Novosibirsk and Novosibirsk region. immunophenotypic characteristic of acute leukemia of patients living on this territory was made. The structure of genetic and molecular genetic abnormalities occurring in blast cells in case of acute myeloid and lymphoid types of leukemia was surveyed. The Correlation of recurrent variants of acute leukemia in accordance with genetic and biomolecular criteria of The World Health Organization (WHO) classification was determined. The meaning of data of molecular genetic (FISH and microarray genochipping) research studies for scoring perspective of treatment and prognosis of disease was shown.

**Key words:** post-hoc analysis, acute leukemia, immunophenotyping, molecular genetic anomalies, WHO, FISH, genochipping.

### Введение

Острые лейкозы представляют собой не только наиболее злокачественные формы гемобластозов, но и нозологию, в отношении которой современной медициной

сделан наиболее значительный рывок в плане прироста эффективности лечения. На основе глубокого изучения биохимизма опухолевых клеток, раскрытия патогенетических механизмов опухолевой прогрессии были разработаны технологии программной терапии злокачествен-

ных бластных неоплазий, отработана терапия сопровождения. Эти действительно революционные перемены в лечебно-диагностических подходах не замедлили сказаться на результативности терапии, выживаемости и качестве жизни пациентов. Острые лейкозы стали индикаторной нозологией в отношении качества работы гематологических клиник во всем мире. На международных форумах были обсуждены и приняты новые положения ВОЗ-классификации, стандарты лечения и алгоритмы профилактики осложнений миелоаблативных химиотерапевтических программ. В последние годы определено место аллогенной трансплантации костного мозга и периферических стволовых клеток как основы консолидации ремиссии и средства борьбы с резидуальной опухолевой болезнью как способа биологического моделирования *in vivo* иммунной реакции трансплантат против лейкоза [4].

Дальнейшее продвижение в прогнозировании опухолевой прогрессии и эффективности терапии было связано с верификацией молекулярно-генетических аномалий в геноме опухолевой бластной клетки, что выявило чрезвычайную гетерогенность данной нозологии. Эта позиция отразилась в пересмотрах ВОЗ-классификации острых лейкозов, выделении особых вариантов, ассоциированных с комплексом иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических маркеров [6]. К настоящему времени доказана тесная ассоциация варианта опухоли с особенностями клинического течения, эффективностью стандартных протоколов лечения и прогнозом заболевания. Большое значение для развития гематологической службы регионов приобрело освоение диагностических технологий исследования иммунофенотипа и генома бластных клеток при острых лейкозах, в том числе, проточной иммуноцитофлуориметрии, флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH), геночиповых технологий и других молекулярно-биологических методов. Полноценность данных по эпидемиологии гемобластозов теперь связана не только с клинической и цитохимической характеристикой острых лейкозов, но и с распознаванием целого спектра иммунофенотипических, цитогенетических и молекулярно-генетических признаков. В литературе данные о структуре заболеваемости острыми лейкозами с подробной характеристикой указанных аспектов по большинству регионов, по субъектам Сибирского федерального округа (СФО), как и в целом по России, пока отсутствуют, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель: оценить заболеваемость различными вариантами острых миелоидных и лимфоидных лейкозов в соответствии с критериями ВОЗ-классификации на территории г. Новосибирска и Новосибирской области за период 2006–2016 гг.

Задачи:

1. Дать клинико-эпидемиологическую характеристику контингента больных острыми лейкозами г. Новосибирска и Новосибирской области за период 2006–2016 гг.
2. Изучить распространенность отдельных вариантов острых миелоидных и острых лимфоидных лейкозов в соответствии с устойчивыми генетическими анома-

лиями, иммунофенотипическими характеристиками и критериями ВОЗ-классификации (пересмотр 2008 г.).

3. Оценить прогностическое значение определения профиля экспрессии химерных генов на течение острого лейкоза и эффективность терапии.

## Материал и методы

Проводилось ретроспективное исследование данных первичной документации (истории болезни, амбулаторные карты, заключения лаборатории цитогенетического, иммунофенотипического и молекулярно-генетического исследования гемобластозов) пациентов городской гематологической службы г. Новосибирска и НСО за период с 2006 по октябрь-ноябрь 2016 гг. Наряду с рутинными показателями, учитывались данные FISH-исследования (использовался микроскопно-компьютерный комплекс в составе микроскопа NICON (Япония) и программы распознавания и анализа FISH-изображений Luchia (Чехия), иммуноцитохимической диагностики, проточной иммуноцитофлуориметрии и результаты исследования ключевых генетических aberrаций в опухолевых клетках с помощью геночиповых технологий.

Исследование поверхностных белков методом проточной цитометрии проводилось на проточном цитометре FC500 фирмы Beckman Coulter, по стандартному протоколу лизиса и окрашивания образцов крови и костного мозга. В работе использовались моноклональные антитела (производитель: Beckman Coulter). Исследование поверхностных и внутриклеточных белков методом иммуноцитохимии проводилось по стандартному протоколу окраски, прямым методом визуализации, с использованием Ultra Vision Quanto Detection System, и ready-to-use моноклональных антител, производитель Thermo Scientific.

Для геночипирования образцов РНК костного мозга и периферической крови использовались тест-системы (матричные молекулярные биочипы) "ЛК-БИОЧИП" разработанные в институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской Академии Наук (Москва). На поверхности биочипов были иммобилизованы олигонуклеотиды, комплементарные участкам последовательностей матричной РНК, экспрессирующих химерные гены AML/ETO, E2A/PBX, BCR/ABL, PML/RARA, CBFB/MYH11, TEL/AML, MLL (общий), появляющиеся как результат хромосомных aberrаций t (8;21), t (1;19), t (9;22), t (15;17), inv16, t (12;21).

В рамках достижения заявленной цели были проанализированы первичные материалы 410 пациентов с острыми лейкозами. При этом пациенты г. Новосибирска составили 288 человек (70,2%), жители НСО 122 человека (29,8%). Первичную заболеваемость определяли как средний показатель по годам и рассчитывали как среднее число выявленных острых лейкозов впервые за год х 100 тыс./численность восприимчивого населения.

Диагноз и вариант острого лейкоза устанавливали согласно критериям ВОЗ и FAB-классификации [6]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в качестве диагностически значимого порога принимали количество бластных клеток в костном мозге 20% и более [2, 3, 6].



Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 6.0 и электронных таблиц Excel 2007. Значимость различий между группами оценивалась с помощью критерия хи-квадрат, при значениях менее 5 использовался точный тест Фишера, статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Среди 410 пациентов острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) составил 80,2% ( $n=328$ ), острый лимфобластный лейкоз – 17,3% ( $n=82$ ), недифференцированные и бифенотипические варианты встречены в 2,5% случаев ( $n=11$ ).

Расчетная регистрируемая заболеваемость острыми лейкозами по г. Новосибирску составила 2,7 случая на 100 тыс. взрослого населения. Заболеваемость острым миелобластным лейкозом – 2,0:100 тыс. взрослого населения, острым лимфобластным (включая случаи недифференцируемого и бифенотипического ОЛ) – 0,7:100 тыс. взрослого населения в год. В анализируемую группу вошли только взрослые пациенты, возрастной диапазон составил от 16 до 72 лет. Средний возраст – 48,4 года. По гендерному различию: мужчины составили 36,3% ( $n=149$ ), женщины 63,7% ( $n=261$ ).

Структура ОМЛ по клинико-цитоморфологическим и цитохимическим признакам была разделена в соответствии с критериями FAB-классификации. Из 328 пациентов ОМЛ: М0-вариант имели 20 больных (6,2%); М1 – 65 пациентов (19,8%); М2 – 144 (44,2%); М3 – 13 (3,9%); М4 – 67 (20,3%); М5 – 6 (1,8%); М6 – 13 (3,8%).

Иммунофенотипирование с моноклональными антителами (методами проточной иммуноцитофлюориметрии и иммуноцитохимии по мазкам костного мозга) позволило выделить иммунофенотипические варианты ОЛЛ в соответствии с классификацией EGIL (1995–2012). Общее число пациентов с острым лимфобластным лейкозом в исследуемом контингенте составило 82 человека. В-линейные варианты ОЛЛ занимали сегмент в 52,1% ( $n=43$ ) от общего числа пациентов этой группы. Т-линейные – 26,3% ( $n=22$ ). Бифенотипические, экспрессирующие лимфоидные и ряд миелоидных маркеров, составили 15,9% ( $n=13$ ). Недифференцируемые с отсутствием экспрессии специфических молекулярных маркеров линейной дифференцировки – 5,7% ( $n=4$ ).

Больные ОЛЛ, отнесенные в соответствии с иммунофенотипом к раннему В-линейному варианту (проВ), составили 11,3% от всех пациентов с ОЛЛ ( $n=9$ ). ПрепреВ-вариант (common) имели 20,1% больных ( $n=17$ ). Пре-В-ОЛЛ был диагностирован у 11,3% случаев ОЛЛ ( $n=9$ ). “Зрелый” В-клеточный иммунофенотип экспрессировало 9,4% пациентов ( $n=8$ ).

В случае Т-клеточного иммунофенотипа бластных клеток, самый ранний – проТ-ОЛЛ встретился у 11,3% ( $n=9$ ). Тимический (преТ)ОЛЛ – у 1,8% ( $n=2$ ), “зрелый” Т-клеточный фенотип лимфоциты несли у 11 больных (13,2%) [4, 6].

Оценка результатов генетических и молекулярно-генетических исследований позволила выделить специфические варианты ОЛ в соответствии с классификацией ВОЗ [6].

При цитогенетическом и молекулярно-генетическом (методами *in situ* гибридизации и *microarray* геночиповыми технологиями) исследованиях опухолевых бластных клеток периферической крови и костного мозга у 277 пациентов (67,6%) были выделены различные генетические нарушения. Нормальный кариотип наблюдался у 96 пациентов (23,5%). Не удалось получить метафаз для цитогенетического анализа у 36 больных (8,8%).

Комплексные аномалии, представляющие собой сочетания цитогенетически верифицируемых грубых нарушений генома (инверсии, транслокации и др.) и наличие химерных генов, соответствующих критериям устойчивых вариантов ОМЛ и ОЛЛ, выделенных классификацией ВОЗ, были обнаружены у 102 больных (25% от всех случаев с генетическими нарушениями). В 42,6% ( $n=175$ ) имели место другие абберрации, не связанные с ВОЗ-вариантами острых лейкозов. При этом в части случаев ( $n=21$ ) имели место сочетанные генетические повреждения, включавшие несколько маркерных генов.

Из 102 пациентов с рекуррентными генетическими абберрациями в бластных клетках ОЛ, случаи ОМЛ составили 70,6% ( $n=72$ ), ОЛЛ – 29,4% ( $n=43$ ).

Среди всего контингента пациентов с ОМЛ вариант, ассоциированный с транслокацией  $t(8:21)(q22;q22)$  и возникновение химерного гена *RUNX1-RUNX1T1* (*AML/ETO*), был обнаружен у 14 пациентов (18,1%). Абберрация в виде инверсии  $inv(16)(p13.1q22)$  или транслокации  $t(16:6)(p13.1;q22)$  с возникновением аномального гена *CBFB-MYH11* была выявлена у 5 больных ОМЛ (6,8%). Промиелоцитарный вариант ОМЛ (М3 по FAB) с  $t(15:17)(q22;q12)$  и аномальным *PML-RARA* отмечен у 6 больных (8,4%). ОМЛ с транслокацией  $t(9;11)(p22;q23)$  и геном *MLL3-MLL* обнаружен у 3 больных (4,2%). Устойчивое сочетание онкогенетического события  $t(6;9)(p23;q34)$  с формированием *DEK-NUP214* выявлено у 2 пациентов (2,8%). Миелобласты с  $inv(3)(q21;q26.2)$  или  $t(3;3)(q21;q26.2)$  с FISH-признаками гена *RPN1-EVI1* обнаруживались в 6 случаях ОМЛ (8,3%). Редкий мегакариобластный тип ОМЛ с  $t(1;22)(p13;q13)$  и *RBM15-MKL1* был выявлен у 3 пациентов (4,2%). Высокой частотой встречаемости, хотя и более редкой в сравнении с данными литературы [6], отличался вариант ОМЛ с мутациями *NPM1*, обнаруженный нами у 21 пациента (29,2%) чаще в комбинации с другими абберрациями. Вторая по частоте аномалия была связана с мутационными событиями в гене *CEBPA* опухолевых миелобластов ( $n=12$ , 16,7%).

У пациентов с ОЛЛ также были встречены устойчивые, с часто повторяющимися абберрациями варианты, соответствующие комплексным маркерам классификатора ВОЗ. Так, из 43 пациентов, попадающих под эти критерии, 18,6% больных ( $n=8$ ) обнаруживали вариант ОЛЛ с Ph-хромосомой –  $t(9;22)(q34;q11.2)$  с экспрессией химерного гена *BCR-ABL*. У одного больного ОЛЛ был выявлен довольно редкий, встречающийся в менее чем 1% случаев, вариант с  $t(v:11q23)$  и реаранжировкой гена *MLL*. У двух пациентов встретился вариант с  $t(12:21)(p13;q22)$  с экспрессией гена *TEL-AML1* (*ETV6-RUNX1*). Гиподиплоидный вариант был отмечен у 14 больных (32,6%), гиподиплоидный – у 12 (27,9%). ОЛЛ с транслокацией  $t(5;14)(q31;q32)$  и химерным *IL3-IGH* был обнаружен у 4 боль-



ных (10,2%). Минорный вариант ОЛЛ с t(1;19) (q23:p13.3) и геном *E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)* был диагностирован у 3 пациентов, что составило 6,9% от всего контингента ОЛЛ с экспрессией устойчиво повторяющихся молекулярно-генетических маркеров.

По данным молекулярно-генетических исследований была проведена предварительная ретроспективная оценка влияния выявленных aberrаций на эффективность программной полихимиотерапии и прогноз заболевания. По результатам терапии (глубине, продолжительности и качеству полученной ремиссии ОЛ и другим прогностическим критериям ВОЗ, по итогам трехлетнего мониторинга выживаемости) больные были разделены на две прогностические группы.

В группе благоприятного прогноза (n=33) в бластных клетках при первичной диагностике наиболее часто (у 52% (n=17) против 9,5% (n=7 – в группе неблагоприятного прогноза, p=0,002) встречались одиночные хромосомные aberrации, приводящие к повышенной экспрессии химерных генов – *AML/ETO* (у 8 пациентов с ОМЛ), *NPM1* и *MLL* (у 1 пациента с ОЛЛ). В группе пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания (n=69), в отличие от предыдущей группы (22,5% (n=16) против 6% (n=5), соответственно (p=0,01)) отмечено наличие множественных комбинированных генетических aberrаций с наиболее характерным профилем аномальных генов: *MLL, AML/ETO, BCR/ABL* и *MLL, AML/ETO* и *TEL/AML* (в 2 случаях наблюдалась одновременная экспрессия *MLL, TEL/AML*, в 3-х случаях – *CBFB/MYH11, AML/ETO*, у 2 пациентов наблюдалась одновременная экспрессия 3-х химерных генов *MLL, AML/ETO* и *BCR/ABL*; *MLL, AML/ETO* и *TEL/AML*, соответственно). Одиночные хромосомные aberrации (наиболее часто ген *AML/ETO*) отмечены у 10 больных (34%) с ОМЛ.

Таким образом, проведенное исследование выявило, что заболеваемость острыми лейкозами в г. Новосибирске и НСО в целом соответствует показателям, определяемым в Европейской части страны. Иммунофенотипическая и молекулярно-генетическая характеристика острых лейкозов дает возможность проводить дифференциальную диагностику этих опухолей и выделять варианты, различающиеся по прогнозу и эффективности проводимой терапии в соответствии с критериями ВОЗ [1]. Всю полноту генетических аномалий позволяет выявить комплекс диагностических методов, включающий, наряду с рутинными цитогенетическими исследованиями, проточную иммуноцитофлуориметрию, FISH-анализ, подкрепленный данными генобиочиповой диагностики. Определение генетического профиля несколькими методами позволяет одновременно выявлять широкий спектр клинически значимых генетических аномалий для определения прогноза и тактики лечения пациентов с бластными формами гемобластозов [1, 3, 5].

## Выводы

1. Заболеваемость острыми лейкозами по г. Новосибирску составила 2,7 случая на 100 тыс. взрослого населения; острыми миелобластными лейкозами – 2,0 на 100 тыс. взрослого населения, острыми лимфобласт-

ными (включая случаи недифференцируемого и бифенотипического ОЛ) – 0,7 на 100 тыс. взрослого населения в год.

2. По критериям FAB-классификации преобладали М1 (19,8%), М2 (44,2%) и М4 (20,3%) варианты ОМЛ.
3. Иммунофенотипическая структура ОЛЛ взрослых показала преобладание В-линейные вариантов (52,1%) над Т-клеточными 26,3% (n=22). Бифенотипические подтипы острого лейкоза составили 15,9%, недифференцируемые – 5,7%. Среди В-клеточных ОЛЛ преобладает препреВ-вариант (common)-вариант (20,1%), среди Т-клеточных – вариант со “зрелым” Т-клеточным фенотипом лимфобластов (13,2%).
4. Рекуррентные генетические aberrации встречаются в 25% случаев острых лейкозов: при ОМЛ в 70,6%, при ОЛЛ – в 29,4% случаев. Среди пациентов с ОМЛ наиболее высока встречаемость вариантов с мутациями *NPM1* (29,2%) и гена *CEBPA* (16,7%). При ОЛЛ чаще обнаруживался вариант с Ph-хромосомой – t (9:22) (q 34;q 11.2) с экспрессией химерного гена *BCR-ABL 1* (18,6%), гипердиплоидный (32,6%), и гиподиплоидный (27,9%) варианты.
5. У больных острыми лейкозами с неблагоприятным течением заболевания и рефрактерностью к проводимой терапии статистически значимо чаще встречаются множественные генетические aberrации с профилем аномальных генов: *MLL, AML/ETO, BCR/ABL* и *MLL, AML/ETO* и *TEL/AML*, в отличие от пациентов группы с благоприятным прогнозом заболевания, у которых преимущественно отмечаются одиночные генетические aberrации (22,5% против 6%, соответственно (p=0,01)).

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Грицаев С.В., Мартынкевич И.С. и др. Клинико-гематологическая характеристика и особенности лечения больных острым миелоидным лейкозом // Гем. и транс. – 2014. – № 3. – С. 4–11.
2. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Руквицина. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2015. – С. 180.
3. Клиническая онкогематология: руководство для врачей / под ред. М.А. Волковой. – М.: Медицина, 2007. – С. 409.
4. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов и протоколов лечения заболеваний крови / под ред. В.Г. Савченко. – М.: Практика, 2012. – С. 151.
5. Семочкин С.В., Толстых Т.Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика острых миелоидных лейкозов у взрослых по данным муниципальных отделений гематологии Москвы // Тер. Арх. – 2015. – № 87 (7). – С. 26–32.
6. World Health Organization Classification of Tumours. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues / ed. by S.H. Swerdlow, E. Campo, N.L. Harris et al. – Lyon: IARC, 2008. – P. 109–145; 167–176.

*Поступила 08.12.2016*

## Сведения об авторах

**Ковынев Игорь Борисович**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии

ФПК и ППВ. ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.  
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: kovin\_gem@mail.ru.

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Тарновский Радион Валерьевич**, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: tarnovsky-radion@mail.ru.

**Агакишиев Мехти Магомедович**, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ. ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Мишенин Алексей Викторович**, врач отделения гематологии ГБУЗ НСО “ГКБ № 2” г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Шамаева Галина Викторовна**, канд. мед. наук, врач отделения гематологии ГБУЗ НСО “ГКБ № 2” г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Таирова Софья Александровна**, врач-цитогенетик КЛД, ГБУЗ НСО “ГКБ № 2” г. Новосибирска.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Овчинников Виктор Сергеевич**, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ. ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Колесникова Мария Александровна**, аспирант кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: marija.com.ka@mail.ru.

**Мезит Елена Викторовна**, клинический ординатор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

УДК 616.15; 616.42

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ БОЛЕЗНИ КАСТЛЕМАНА И ПЛОТНОСТЬ СОСУДИСТОЙ СЕТИ В ТКАНИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

**А.М. Михайлов<sup>1</sup>, Г.А. Раскин<sup>3</sup>, В.И. Ругаль<sup>2</sup>, Н.Ю. Семенова<sup>2</sup>, С.С. Бессмельцев<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО “Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова”, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБУ “Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России”, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, Санкт-Петербург

E-mail: mihailov\_anatolii@mail.ru

## MORPHOLOGIC VARIANTS OF CASTLEMAN'S DISEASE AND DENSITY OF VASCULAR NET IN TISSUE OF LYMPH NODES

**A.M. Mikhailov<sup>1</sup>, G.A. Raskin<sup>3</sup>, V.I. Rugal<sup>2</sup>, N.Y. Semenova<sup>2</sup>, S.S. Bessmeltsev<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> Russian scientific center of radiology and surgical technologies, Saint-Petersburg

С помощью цифровой гистоморфометрии изучена плотность сосудистой сети в ткани лимфатических узлов у 28 больных с плазмноклеточным и гиалиново-вазкулярным типом болезни Кастлемана. Метод позволил количественно оценить плотность сосудистой сети и обработать результаты статистически. Наибольшие показатели плотности сосудов выявлены при плазмноклеточном типе. При гиалиново-вазкулярном типе плотность сосудов характеризу-



влась значительной вариабельностью, что может отражать неоднородность этого варианта болезни  
**Ключевые слова:** болезнь Кастлемана, лимфатические узлы, сосудистая сеть, цифровая гистоморфометрия.

Vascular density was studied in the lymph node biopsies from 28 patients with Castleman's disease (hyaline vascular and plasma cell types) with the help of digital histomorphometry. The method allowed for quantitative assessments and statistical analysis. Plasma cell type demonstrated the highest vascular density. The data on hyaline vascular Castleman's disease showed a high statistical spread, suggesting heterogeneity of this particular type of the disease.

**Key words:** Castleman's disease, lymph nodes, vascular density, digital histomorphometry.

## Введение

Болезнь Кастлемана (БК) или интерлейкин-6 опосредованная ангио-фолликулярная гиперплазия лимфатических узлов – редкое лимфопролиферативное заболевание. Болезнь получила название в честь автора (V. Castleman), описавшего ее в 1954 г. [4]. Морфологической основой болезни Кастлемана является гиперплазия лимфоидных фолликулов в лимфатических узлах с инволюцией и гиалинозом герминативных центров, и, что

наиболее демонстративно, обильным развитием в межфолликулярных зонах узлов капилляров с гиалинозом их стенок. Некоторые сосуды врастают в гиперплазированные фолликулы, напоминая картину “леденца на палочке” [7,8]. Заболевание имеет два основных морфологических варианта: плазмоклеточный (более редкий) и гиалиново-васкулярный (более частый). Ряд авторов выделяет также смешанный тип [1, 2, 4, 5]. Диагностика заболевания только морфологическая – по биопсии лимфатического узла. В части случаев проводится иммуногистохи-

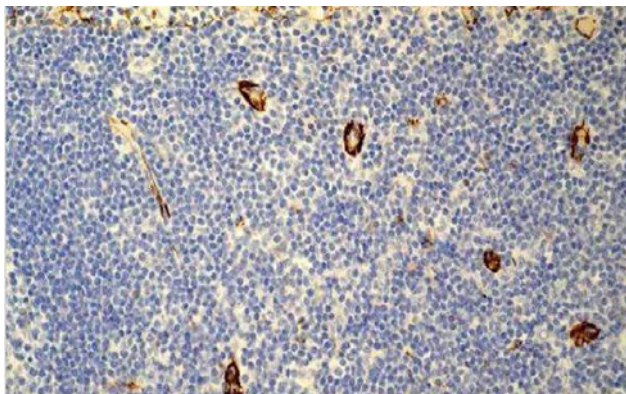


Рис. 1. Развитие сосудистой сети в ткани лимфатического узла у пациентки контрольной группы после мастэктомии. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 x 200

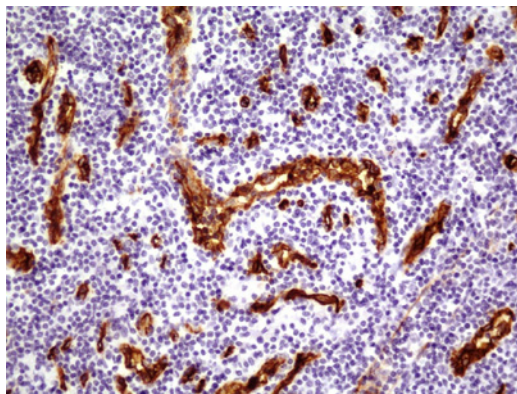


Рис. 2. Сосудистая сеть в ткани лимфатического узла у больного с плазмоклеточным вариантом болезни Кастлемана и РОЕМС-синдромом. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 x 200

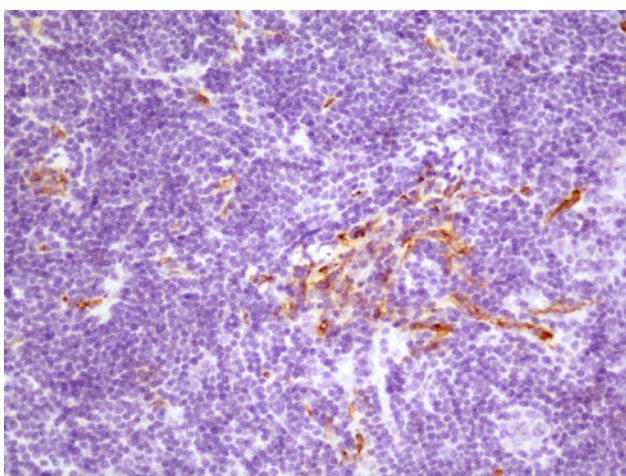


Рис. 3. Слабо развитая сосудистая сеть в ткани лимфатического узла у больного с гиалиново-васкулярным типом болезни Кастлемана. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 x 200

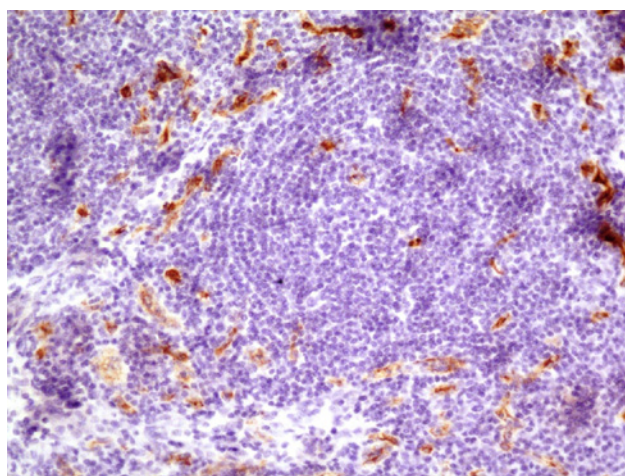


Рис. 4. Увеличение плотности микрососудов в ткани лимфатического узла у больного с гиалиново-васкулярным вариантом болезни Кастлемана. Иммуногистохимическая реакция с антителами к CD34 x 200

мическое исследование – преимущественно для оценки иммуноархитектоники лимфатического узла; она почти не отличается от нормальной. Иногда иммуногистохимическое исследование необходимо для дифференциальной диагностики болезни Каствлемана и В-клеточных лимфом из зрелых клеток (фолликулярной, лимфомы маргинальной зоны, лимфомы из мантийных клеток). Плазмноклеточный вариант характеризуется обилием плазмочитов в межфолликулярных зонах в виде крупных скоплений или почти полным замещением лимфоцитов плазматическими клетками [4]. В зависимости от характера распределения увеличенных лимфатических узлов выделяют 2 клинических варианта болезни Каствлемана – уницентрический и мультицентрический [5]. Гиперплазию сосудистого русла обычно оценивали визуально [5, 7, 8], что не позволяло количественно определить площадь сосудов. В отличие от гиалиново-васкулярного при плазмноклеточном варианте присутствуют симптомы интоксикации (потливость, субфебрилитет, слабость) и выявляются изменения лабораторных данных. Так, при плазмноклеточном варианте БК обнаружено 100-кратное увеличение содержания эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF) в элюате из лимфатического узла [5], что может оказать заметное влияние на развитие новых сосудов. В предыдущей публикации [3] нами также была показана интенсивная экспрессия VEGF всеми клетками лимфатического узла у больного смешанным типом БК с обилием вновь образованных сосудов.

Целью работы явилось сопоставление морфологического варианта болезни Каствлемана с количественной оценкой процента площади сосудов в ткани лимфатического узла.

## Материал и методы

Под наблюдением находилось 28 пациентов с болезнью Каствлемана (мужчины – 14, женщины – 14). Возраст больных колебался от 24 до 65 лет. При обследовании больных использовали метод цифровой иммунной гистоморфометрии. Срезы лимфатических узлов после этапа гистологического и иммуногистохимического подтверждения болезни Каствлемана обрабатывали антителами к CD34 class11 (QBEND10, Dako) для маркировки эндотелия сосудов. Далее препараты подвергали сплошному сканированию на сканнере Panoramic (Zeiss). Процент площади сосудов определяли с помощью программы Panoramic Viewer, что позволяло производить статистическую обработку данных по t-критерию Стьюдента. Содержание и распределение плазматических клеток в ткани лимфатических узлов определяли иммуногистохимическим методом с антителами к CD138 (M115, Dako). Для контроля были использованы 3 операционных лимфатических узла из подмышечной области, взятых у больных с опухолью молочной железы без признаков метастазирования. У всех пациентов при обследовании соблюдались этические стандарты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась методом вариационной статистики с определением средней величины  $M$ , ее средней ошибки  $m$ . Достоверность различий оценивалась с помощью непарамет-

рического U-критерия Манна–Уитни для малых выборок с ненормальным распределением. Различие между сравниваемыми показателями считалось статистически значимым при  $p \leq 0,05$ . Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием программ Statistica v. 6.0, MedCalc, Microsoft Excel для Windows XP.

## Результаты и обсуждение

Плазмноклеточный вариант болезни Каствлемана был диагностирован у 8 (28,6%) из 28 больных, вошедших в исследование. Увеличение лимфатических узлов у них носило распространенный характер, что позволило всем поставить мультицентрический вариант заболевания. Этот вариант, как известно [5], встречается реже, протекает более агрессивно, характеризуется смешанно-клеточной или плазмноклеточной морфологией. У 5 из 8 больных был установлен РОEMS-синдром, который характеризовался полинейропатией, органомегалией (гепато- и сплено-мегалия), эндокринопатиями с изменениями уровня половых гормонов у мужчин по женскому типу (снижение тестостерона, увеличением пролактина), а также появлением низкого уровня инсулина у одной больной, и изменениями кожи в виде обильного развития ангиом или гиперемии, и выявлением М-протеина при электрофорезе сывороточных белков. Полинейропатия была подтверждена проведением электро-нейромиографии, которая выявила нейромышечный сенсорно-моторный блок периферических нервов. Из литературы известно, что в развитии РОEMS-синдрома ведущую роль играют свободные ламбда-цепи иммуноглобулинов, повреждающие ткани, и гиперпродукция VEGF, что приводит к существенному развитию новых сосудов (неоангиогенез) [6]. Эти два фактора вызывают развитие склероза тканей, истощение организма и гибель больных от респираторного нейро-мышечного блока, проявлявшегося отсутствием самостоятельного дыхания, что произошло с одним из наблюдаемых нами больных. Гиалиново-васкулярный тип БК установлен у 20 (71,4%) из 28 больных. У 16 из них болезнь носила мультицентрический тип (80%). При проведении исследования установлено, что в ткани лимфатических узлов контрольной группы сосуды занимали  $10,6 \pm 1,0\%$  площади (рис. 1) У больных с плазмноклеточным вариантом заболевания площадь сосудов в ткани узла была увеличена и составила  $15,1 \pm 1,4\%$  ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 2). Больные гиалиново-васкулярным типом, в зависимости от величины площади сосудов, были разделены на 2 подгруппы. У 15 (75%) пациентов первой подгруппы процент площади сосудов составил  $6,8 \pm 2,3\%$  (рис. 3), что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с больными плазмноклеточным вариантом болезни Каствлемана ( $p \leq 0,05$ ). У 5 (25%) больных гиалиново-васкулярным типом (вторая подгруппа) процент площади сосудов равнялся  $12,3 \pm 1,5\%$ , что не отличалось от уровня группы контроля и больных плазмноклеточным вариантом, но было выше, чем у пациентов первой подгруппы ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 4).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наиболее выраженном неоангиогенезе в ткани лимфатических узлов при плазмноклеточном варианте болез-



ни Кастлемана, в том числе с развитием РОEMS-синдрома у 5 из 8 больных. Гиалиново-васкулярный тип болезни продемонстрировал свою гетерогенность по плотности вновь образующихся сосудов в ткани лимфоузлов. На наш взгляд, это объясняется различием в интенсивности выработки факторов ангиогенеза у этой категории больных. Как уже указывалось выше, наиболее высокая продукция VEGF наблюдается при плазмноклеточном варианте болезни Кастлемана.

Существует множество методов лечения БК: стероиды, химиотерапия, противовирусные препараты, интерферон  $\alpha$ , моноклональные антитела к IL-6 и к его рецептору IL-6, моноклональное антитело к CD20 [5]. Установление факта выраженности неангиогенеза при болезни Кастлемана ассоциируется с высокой агрессивностью данного варианта заболевания и требует проведения цитостатической терапии с включением препаратов-ингибиторов ангиогенеза [5].

### Заключение

Проведенное исследование с использованием цифровой гисто-морфометрии площади, занимаемой сосудами в ткани лимфатического узла при болезни Кастлемана, дало возможность количественно оценить этот показатель. Наибольшие показатели плотности сосудов выявлены при плазмноклеточном варианте болезни Кастлемана. При гиалиново-васкулярном типе плотность сосудов характеризовалась значительной вариабельностью, что может отражать неоднородность этого варианта болезни. Наиболее интенсивный неангиогенез при плазмноклеточном варианте болезни Кастлемана указывает на необходимость применения у данной категории больных ингибиторов ангиогенеза.

### Выводы

1. Цифровая гисто-морфометрия позволяет количественно оценить развитие сосудов в ткани лимфатического узла при болезни Кастлемана.
2. Неангиогенез наиболее выражен у больных плазмноклеточным вариантом болезни Кастлемана.
3. При гиалиново-васкулярном типе плотность сосудов характеризовалась значительной вариабельностью, что отражает его биологическую гетерогенность и возможные количественные различия выработки факторов неангиогенеза.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов при выполнении исследования и написании статьи. При проведении исследования соблюдались этические нормы по защите интересов пациентов.*

### Литература

1. Егорова Е.К. Клинико-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2016. – 25 с.

2. Меликян А.Л., Капланская Б., Корнева Е.П. и др. Болезнь Кастлемана // Тер. Архив. – 2005. – № 7. – С. 48–53.
3. Михайлов А.М., Бессмельцев С.С., Пожариский К.М. и др. Болезнь Кастлемана и РОEMS-синдром // Клиническая Онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2010. – № 3. – С. 259–269.
4. Castleman B., Town V. Case 40011// N. Engl. J. Med. – 1954. – Vol. 250, No. 1. – P. 26–30.
5. Casper C. The etiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patients care // British J. Haemathology. – 2005. – Vol. 129. – P. 3–17.
6. Dispenziery A. POEMS-syndrome. Review // Blood Rev. – 2007. – Vol. 21, No. 5. – P. 285–299.
7. Neoplastic Hematology : 2<sup>nd</sup> edn / ed. by D.M. Knowles. – Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 1546–1549.
8. Yang N.S., Gerson S.L., High K.A. Clinical hematology. – Philadelphia : Lippincott Williams&Wilkins, 2006. – P. 322–324.

Поступила 28.10.2016

### Сведения об авторах

**Михайлов Анатолий Михайлович**, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.

Адрес: 195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47.

E-mail: mihailov\_anatolii@mail.ru.

**Раскин Григорий Александрович**, докт. мед. наук, зав. отделом патоморфологии Российского национально-го научного центр радиологии и хирургических технологий.

Адрес: 197758, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

E-mail: rasking@list.ru.

**Ругаль Виктор Иванович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории лейкозов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: bloodscience@mail.ru.

**Семенова Наталья Юрьевна**, канд. биол. наук, младший научный сотрудник лаборатории лейкозов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: bloodscience@mail.ru.

**Бессмельцев Станислав Семенович**, докт. мед. наук, профессор, заместитель директора ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России.

Адрес: 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-я Советская, 16.

E-mail: bsshem@hotmail.com.

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 616.15

## МОДЕЛЬ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ Г. НОВОСИБИРСКА

Т.И. Поспелова<sup>3</sup>, Л.А. Шпагина<sup>2</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, Л.М. Маслова<sup>2</sup>, И.Б. Ковынев<sup>3</sup>, Т.В. Климчук<sup>2</sup>,  
К.В. Хальзов<sup>4</sup>, И.О. Маринкин<sup>3</sup>, А.В. Лиханов<sup>1</sup>, О.И. Иванинский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Новосибирской области, Новосибирск

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>4</sup> ГБУЗ НСО "Новосибирский клинический центр крови", Новосибирск

E-mail: post\_gem@mail.ru

## THE OPERATION MODEL OF HEMATOLOGICAL CARE SYSTEM IN NOVOSIBIRSK REGION

T.I. Pospelova<sup>3</sup>, L.A. Shpagina<sup>2</sup>, I.N. Nechunaeva<sup>2</sup>, L.M. Maslova<sup>2</sup>, I.B. Kovynev<sup>3</sup>, T.V. Klimchuk<sup>2</sup>,  
K.V. Khalzov<sup>4</sup>, I.O. Marinkin<sup>3</sup>, A.V. Lihanov<sup>1</sup>, O.I. Ivaninskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Ministry of Health of the Novosibirsk region, Novosibirsk

<sup>2</sup>City Novosibirsk Municipal Hospital No. 2, Novosibirsk

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>4</sup>Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk

Внедрение современных методов диагностики и лечения пациентов с заболеваниями крови, разработка маршрутизации пациентов и развитие системы непрерывного медицинского образования специалистов-гематологов позволяют максимально приблизить оказание медицинской помощи к пациенту, достичь высокого качества диагностики и лечения, а также снизить смертность от системных заболеваний крови.

**Ключевые слова:** гематология, маршрутизация, специализированная гематологическая помощь, непрерывное медицинское образование.

The implementation of up-to-date approaches to diagnosis and management of blood diseases, the elaboration of patients' routing and development of ongoing education of hematologists let us make the medical care available for all segments of population, reach the high quality of blood diseases, diagnosis and treatment and thus reduce the mortality rate.

**Key words:** hematology, patient's routing, specialized medical aid, continuous medical education.

### Введение

Современная терапия гематологических заболеваний позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с системными заболеваниями крови. Залогом этих успехов являются не только новые знания о биологии заболевания, разработка четких алгоритмов терапии и создание эффективных фармакологических препаратов, но и современная организация гематологической

помощи населению. Система оказания специализированной медицинской помощи определяется заболеваемостью, уровнем развития специализированной помощи и ее социально-экономической целесообразностью [1, 2].

Развитие гематологии на базе многопрофильного стационара, формирование амбулаторно-поликлинического гематологического приема, подготовка высококвалифицированных кадров, развитие научных направлений и организация специализированных лабораторий позво-

ляет выйти на передовые позиции в решении фундаментальных и клинических задач, что способствует достижению высокого качества диагностики и лечения, своевременному выявлению опухолевых и неопухолевых заболеваний системы крови, снижению смертности больных от гемобластозов. Учреждения здравоохранения, оказывающие специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, предусматривают преемственность в работе и определение объемов лечебно-диагностического обслуживания пациентов на разных этапах [2].

Цель исследования: разработка и внедрение модели организации специализированной гематологической помощи, в том числе и высокотехнологичной, жителям г. Новосибирска, страдающим системными заболеваниями крови.

### Материал и методы

Новосибирск – крупный промышленный центр, занимающий третье место по численности населения (1 584,1 тысяч). Гематологическая служба города организована в сентябре 1964 г. и в настоящее время представлена отделением гематологии на 70 стационарных коек, четырьмя городскими консультативными приемами, межрайонными гематологическими кабинетами в 3 крупнейших поликлиниках города, а также специализированными лабораториями – цитоморфологической, молекулярно-генетической, гемостаза и атеротромбоза, центром иммуноморфологической диагностики опухолей [3]. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, гематологическая помощь с декабря 2012 года оказывается на основании приказа Министерства здравоохранения (МЗ) Российской Федерации (РФ) от 15.11.2012 г. № 930н [13].

В своей работе служба руководствуется Федеральными законами по охране здоровья граждан и об обязательном медицинском страховании, Постановлениями правительства РФ, основными приказами МЗ РФ и Новосибирской области (НСО) о порядке оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи [4–7, 14, 15].

*Статистическая обработка данных.* Значимость различий между числом случаев госпитализаций в разные годы оценивалась с помощью критерия хи-квадрат, статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Для оценки влияния терапии на отдаленные результаты лечения рассчитаны значения общей выживаемости (ОВ) с помощью анализа цензурированных данных с использованием функции вероятности выживания Каплана–Майера. Общая выживаемость оценивалась от момента начала терапии до даты летального исхода или даты последнего обращения к врачу. Кривые выживаемости сравнивали с помощью лог-рангового критерия. Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

Согласно Концепции развития системы здравоохранения в РФ до 2020 г., для эффективного функционирования системы здравоохранения необходимо совершенствование организационной системы, позволяющей обеспечить формирование здорового образа жизни и оказание качественной бесплатной медицинской помощи всем гражданам РФ; развитие инфраструктуры и ресурсного обеспечения здравоохранения, включающего финансовое, материально-техническое и технологическое оснащение лечебно-профилактических учреждений, а также наличие достаточного количества подготовленных медицинских кадров.

С целью совершенствования и оптимизации лечебно-диагностической гематологической помощи населению разработана маршрутизация пациентов с системными заболеваниями крови – новая организационная технология, являющаяся инструментом внедрения порядков оказания медицинской помощи больным по профилям и медицинских стандартов по нозологиям.

Многоуровневая система маршрутизации пациентов гематологического профиля включает в себя следующие этапы: участковый врач (терапевт) – межрайонный специализированный кабинет – врач-специалист гематологического кабинета – специализированное отделение стационара с круглосуточным пребыванием. Данный проект разработан на основании приказов МЗ СССР № 824 от 16 ноября 1988 г. и Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска № 54 от 30.01.2004 г. [8, 9].

Выделены задачи каждого этапа, объемы обследований, определены критерии направления в специализированные отделения, обеспечена преемственность, защита интересов больных и врачей, координация их усилий на всех этапах. Проанализированы объемы диагностических и лечебных мероприятий на каждом этапе, разработана маршрутизация отдельных, наиболее часто встречаемых нозологических групп, программная реабилитация больных онкогематологическими заболеваниями.

Первый этап маршрутизации – участковый терапевт или врач любой другой специальности, который направляет пациентов с подозрением на системное заболевание крови на консультацию к гематологу амбулаторно-поликлинического звена с целью проведения первичного объема диагностики и установки диагноза.

Второй этап – межрайонный гематологический кабинет, который создан с целью усиления амбулаторно-поликлинического звена гематологической службы в связи с ростом заболеваемости гемобластозами, нарушениями гемостаза и наличием разнообразных “масок” со стороны крови, развивающихся при различных заболеваниях. Межрайонные кабинеты призваны обеспечить населению доступность квалифицированной гематологической помощи, улучшить раннюю диагностику опухолевых заболеваний крови. Ежегодно межрайонный гематолог консультирует до 4000 пациентов, из них около 1900 первичных. В структуре преобладают лица с анемическим синдромом (более 35%), патологией гемостаза (13–16%), с заболеваниями системы крови – 30–35%. Диспансер-



ная группа составляет до 900 человек и представлена анемиями различного генеза, лейкопениями, нарушениями гемостаза, миелодиспластическим синдромом, хроническими лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями.

Центральным звеном амбулаторно-поликлинической помощи больным с патологией крови являются 3 консультативных гематологических кабинета, расположенные на базе поликлинического отделения ГБУЗ НСО ГКБ № 2. На этом этапе врачи-гематологи используют возможности лечебно-диагностических и вспомогательных подразделений медицинского учреждения, в структуре которого они организованы: клиничко-лабораторные исследования, стерильная пункция, трепанобиопсия, иммуноцит- и гистохимические исследования опухолевого субстрата, цитогенетические и молекулярно-генетические исследования (FISH), проточная цитофлуориметрия. В городском консультативном кабинете врач осуществляет отбор пациентов для оказания высокотехнологичной медицинской помощи и на формулярную комиссию МЗ НСО о выделении финансирования на лекарственные препараты, не входящие в территориальную программу.

В течение года гематологическим консультативным кабинетом осуществляется до 16000 консультаций в год, из них более 6000 – первичные пациенты. Число посещений в динамике с 2005 г. выросло в 1,2 раза (с 13000 до 16000), первичных больных – с 2000 до 4000. В различных лечебно-профилактических учреждениях города консультируется около 1600 больных. В настоящее время в Новосибирске применяются самые современные методы диагностики и лечения гематологических заболеваний, что заметно отражается на результатах лечения пациентов. Большое влияние оказала реализуемая в России федеральная программа “7 нозологий” [10, 11], которая сделала доступными для пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями, дорогостоящие лекарственные препараты. Льготное обеспечение дорогостоящими лекарственными препаратами получают пациенты, страдающие хроническим миелолейкозом (ХМЛ), неходжкинской злокачественной лимфомой, хроническим лимфолейкозом, множественной миеломой (ММ), гемофилией и болезнью Гоше. Отпуск медикаментов осуществляется в одной аптеке, что позволяет контролировать выписку рецептов и “уходимость” препарата. Данный принцип работы гематологического Центра позволяет эффективно проводить наблюдение за больными, планировать потребность в дорогостоящих лекарственных средствах, контролировать выписку рецептов и эффективность проводимой терапии, а также, при необходимости, вовремя изменять тактику ведения больного.

Для персонифицированного учета ведется регистр пациентов с высокочувствительными нозологиями согласно приказа Департамента здравоохранения НСО от 12.01.2010 № 11, регистр пациентов с орфанными заболеваниями на основании приказа МЗ НСО от 14.12.2012 № 2410 [10, 11].

Гематологическая служба активно участвует в ведении Российских регистров ХМЛ, ММ, иммунной тромбоцитопенией, пароксизмальной ночной гемоглобинурией,

гемофилией, острыми лейкозами. Формирование регистров позволяет проводить статистический учет пациентов с отдельными нозологическими группами, осуществлять динамическое наблюдение за пациентами, а также планировать лекарственное обеспечение.

Конечный этап маршрутизации – специализированное гематологическое отделение с круглосуточным пребыванием, где оказывается специализированная медицинская помощь, в том числе и высокотехнологичная, гематологическим больным. В структуре отделений выделен блок асептических палат. В лечебно-диагностическом процессе отделения используют возможности многопрофильного лечебного учреждения, на базе которого они расположены, где имеется необходимая материально-техническая база, сертифицированные специалисты. В лечебно-диагностическом процессе принимают участие и смежные отделения, которые помогают в трансфузионной поддержке, бактериологических исследованиях, проведении компьютерной томографии, в цитоморфологической, гистологической, молекулярно-генетической и иммуноморфологической диагностике опухолей крови.

Ежегодно специализированная гематологическая помощь оказывается более 1500 пациентам, страдающим системными заболеваниями крови. В структуре заболеваний преобладает онкологическая группа больных – 86–90%. Наибольшее число среди госпитализированных больных составляют пациенты с лимфо-пролиферативными заболеваниями (72–74%), острые лейкозы регистрируются в 11–14% случаев, реже госпитализируются пациенты с миело-пролиферативными заболеваниями и множественной миеломой (8–9%), миелодиспластическим синдромом (5–6%). Так, за последние 10 лет достоверно увеличилось число пациентов с множественной миеломой (со 129 до 249,  $p < 0,001$ ), что связано с улучшением диагностики парапротеинемических гемобластозов. Отмечается также рост госпитализаций и среди пациентов с острыми лейкозами (с 84 в 2005 г. до 237 в 2016 г.,  $p < 0,001$ ), при этом увеличилось и число проводимых курсов ПХТ до 190 ( $p < 0,001$ ). Значительно уменьшилось число госпитализаций пациентов с хроническим миелолейкозом (с 52 до 5,  $p < 0,001$ ) в связи с проводимой эффективной терапией ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) на амбулаторном этапе по программе “7 нозологий”.

С 2013 г. в Городском гематологическом центре оказывается высокотехнологичная медицинская помощь (ВМП). С каждым годом увеличивается число пациентов, получающих лечение за счет квот на ВМП со 150 в 2013 г. до 230 в 2016 г. Среди пациентов, получивших ВМП преобладали лица с неходжкинскими злокачественными лимфомами (53,1%), лимфомой Ходжкина (33,8%), количество больных с острым лейкозом составило 7,7%, множественной миеломой – 2,3%, хроническим лимфолейкозом – 3,1%. Средний возраст – 44,3 года.

В программной терапии, наряду со стандартной полихимиотерапией, используются современные иммуномодулирующие и таргетные препараты – азациитидин, рибомусти, леналидомид, ибрутиниб, ритуксимаб, обинутузумаб. В то же время, повышенная химиотерапевти-

ческая активность требовала увеличения и трансфузионной активности. Взаимодействие с Центром крови г. Новосибирска позволяет обеспечить всех нуждающихся пациентами компонентами крови. Так, количество переливаемой тромбомассы с 2005 г. увеличилось на 70% (с 4500 до 6386 доз), при этом в последние годы активно используется аферезный тромбоконцентрат и пулированная тромбомасса, что способствует быстрой коррекции показателей крови и снижает летальность от геморрагического синдрома.

Среди госпитализированных в гематологическое отделение больных неходжкинскими злокачественными лимфомами (НХЗЛ) преобладают пациенты с диффузными В-крупноклеточными лимфомами (ДВККЛ) – 40,3%. В результате проведенного лечения с использованием Ритуксимаба (моноклонального анти-CD20 антитела) в сочетании с курсами ПХТ, в группе больных ДВККЛ на I линии терапии общий ответ достигнут у 83,4% пациентов. Во II линии терапии – у 61,4%. Расчетная медиана выживаемости на курсовой ПХТ в сочетании с ритуксимабом у пациентов с ДВККЛ не достигнута, а 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 70%, тогда как в группе больных, получавших ПХТ без ритуксимаба, расчетная медиана выживаемости составила 3,2 года ( $p < 0,001$ ).

За последние 5 лет существенно снизилось число госпитализаций больных миелопролиферативными заболеваниями, что связано с проведением им в амбулаторных условиях лечения ингибиторами тирозинкиназ I и II поколения, уменьшился процент больных с бластными кризами хронического миелолейкоза, и в настоящее время результаты лечения данной нозологической группы сопоставимы с результатами ведущих клиник страны. Так, общая 10-летняя выживаемость пациентов, получающих ИТК составила 71%, медиана выживаемости не достигнута, а у пациентов не получающих ИТК медиана выживаемости 4,1 года, общая 10-летняя выживаемость – 9% ( $p < 0,001$ ).

Значительно улучшились результаты лечения и выживаемость у больных, страдающих множественной миеломой, благодаря включению в химиотерапевтические программы бортезомиба (ингибитора протеасом опухолевых клеток). На фоне терапии бортезомибом расчетная медиана выживаемости не достигнута, а общая 5-летняя выживаемость составила 90%, тогда как в группе больных, получавших стандартную химиотерапию, 3-х летняя ОВ не превышает 15%, а медиана выживаемости равна 2,1 года ( $p < 0,001$ ).

За последние годы существенно сократилось число госпитализаций пациентов с гемофилией (со 44 в 2005 г. до 1 в 2016 г.,  $p < 0,001$ ), что связано с введением больным факторов свертывания крови, получаемых по программе “7 нозологий” в амбулаторных условиях. С 2009 г. всем нуждающимся пациентам было проведено эндопротезирование коленных и тазобедренных суставов в условиях Гематологического научного центра МЗ РФ г. Москвы, что значительно улучшило качество жизни данной категории больных.

Организация специализированной гематологической помощи основывается на статических данных по распространенности и заболеваемости системными заболева-

ниями крови, поэтому одной из основных задач организации медицинской помощи является учет больных с патологией крови; создание регистров (региональных и общероссийских) для своевременного обеспечения специализированной, в том числе высокотехнологичной, помощью пациентов; анализ заболеваемости и смертности от гематологических заболеваний; осуществление диспансерного наблюдения; внедрение современных медицинских информационных систем (МИС) для автоматизации деятельности службы. С 2016 г. в учреждении внедрена МИС “БАРС”, что значительно сократило время работы медицинских сотрудников с документацией, упростило систему направления на различные диагностические процедуры и исследования, а также позволило проводить статистическую обработку историй болезни.

Ежемесячно в отделении гематологии проводится анкетирование пациентов по оценке удовлетворенности качеством и доступностью медицинской помощи. По результатам анкетного опроса 98,7% пациентов удовлетворены организацией медицинской помощи в стационаре, 3,5% госпитализируемых хотели бы улучшить качество питания.

Немаловажное значение имеют и реабилитационные мероприятия, разработанные на основе проведенного комплексного исследования больных гемобластозами (острыми лейкозами, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими злокачественными лимфомами) в отдаленный период клинико-гематологической ремиссии. С 1996 г. внедрены в практику и активно используются современные технологии лечения отдаленных последствий химиолучевой терапии и реабилитация пациентов, излеченных от онкогематологических заболеваний, что повышает результативность восстановительной терапии и приводит к улучшению состояния здоровья и качества жизни пациентов. За эту работу коллектив Городского гематологического центра в 2014 г. стал победителем конкурса “Врач года-2014” Новосибирской области в номинации “За создание нового направления в медицине”.

Кадровый состав сотрудников Гематологической службы представлен высококвалифицированным персоналом, как по врачебному составу, так и среди среднего медицинского персонала. Более 50% сотрудников имеют высшую квалификационную категорию и степень кандидата и доктора медицинских наук, что позволяет осуществлять диагностику и лечение гематологических больных на уровне российских и европейских стандартов.

Развитие медицинской науки, все увеличивающийся объем информации, углубление дифференциации и специализации медицинской помощи населению делают необходимым регулярное повышение уровня профессиональных знаний медицинских работников. Оптимальная модель подготовки врача – необходимость непрерывного медицинского последипломного образования, обеспечивающего практическое здравоохранение высокопрофессиональными кадрами, обладающими более высоким уровнем компетенций. Непрерывное образование – это процесс, призванный помочь медицинским работникам адаптироваться к изменениям, происходящим в медицинской науке и практике, а также в управлении здравоохранением, который должен обеспечить получение допол-

нительных знаний на любом этапе медицинской подготовки. В настоящее время в Новосибирском медицинском университете идет подготовка к процедуре аккредитации с целью определения соответствия готовности специалиста к осуществлению медицинской деятельности.

Неотъемлемой частью профессионального роста врача-гематолога является его участие в научных исследованиях. Сотрудниками Центра под руководством кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии Новосибирского государственного медицинского университета разрабатываются научные направления, касающиеся изучения механизмов возникновения и развития опухолевой прогрессии лейкозов и лимфом; выявления особенностей вторичного миелодиспластического синдрома при гемобластозах; оценки качества жизни больных лимфомами и лейкозами; определения роли процессов апоптоза в возникновении рецидивов лейкозов и лимфом; оценки влияния типов метаболизма на переносимость полихимиотерапии и ее эффективность у больных гемобластомами; изучения особенностей анемического синдрома при лимфопролиферативных заболеваниях и его коррекции эритропоэтинами.

Большое значение придается обучению врачей, что определяется проведением ежегодных городских и межрегиональных научно-практических конференций с привлечением ведущих специалистов из гематологического научного центра и Российского онкологического центра им. Н.Н. Блохина (г. Москва), Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Российского НИИ гематологии и трансплантологии ФМБА, медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова (г. Санкт-Петербург), повышением квалификации специалистов на факультете усовершенствования врачей Новосибирского государственного медицинского университета, проведением дней гематолога, заседаний гематологических обществ, на которых разбираются актуальные проблемы гематологии, интересные клинические случаи, материалы конференций и съездов гематологов, предоставляется информация о новых лекарственных препаратах.

В 2010 г. была создана Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-гематологов», объединяющая 145 врачей-гематологов из 20 городов Сибирского Федерального и Дальневосточного округов. Под эгидой Ассоциации проведен ряд мероприятий с участием ведущих специалистов страны и приглашением гематологов региона. Созданы и ежегодно проводятся школы для больных ХМЛ, ММ, гемофилией, на которых рассматриваются причины и факторы риска развития данных заболеваний, клинические проявления и лечение их, обсуждаются социальные проблемы, побочные эффекты проводимой терапии, даются ответы на все интересующие пациентов вопросы.

Организационная научная лечебная деятельность коллектива гематологов г. Новосибирска получила статус «Сибирской научной школы гематологов» и в 2016 г. стала победителем конкурса на право получения гранта Президента Российской Федерации, что предьявляет высокие требования к качеству и результатам работы гематологической службы г. Новосибирска.

## Выводы

Представленная система функционирования гематологической службы г. Новосибирска, включающая в себя разработку многоуровневой системы маршрутизации пациента, внедрение современных методов диагностики и лечения системных заболеваний крови, подготовку высококвалифицированных специалистов, развитие медицинской науки, направленной на улучшение здоровья населения НСО, позволяет максимально приблизить оказание специализированной гематологической помощи к населению, обеспечить качество медицинской помощи, преемственность между амбулаторным и стационарным этапами, способствуя высокому проценту выявлений заболеваний крови, своевременному проведению программного лечения и снижению смертности больных от гемобластозов. Все это дает возможность проанализировать качество оказания специализированной гематологической помощи на каждом этапе маршрутизации и провести достоверный статистический учет пациентов с системными заболеваниями крови.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Гематология: национальное руководство / под ред. О.А. Рывкиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 20–26
2. Щепин О.П., Медик В.А. Общественное здоровье и здравоохранение: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.: ил. – (Серия «Послевузовское образование»).
3. Поспелова Т.И., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н. и др. История развития гематологической службы г. Новосибирска // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2013. – Т. 33, № 1. – С. 90–98.
4. Постановление правительства РФ от 28.11.2014 № 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015, 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов» [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/420237263>.
5. Постановление правительства РФ от 19.12.2015 № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» [Электронный ресурс]. – URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102385564&intelsearch=19.12.2015+1382>.
6. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 16.04.2010 № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи» [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/7532-prikaz-minzdravsotsrazvitiya-rossii-243n-ot-16-aprelya-2010-g>.
7. Приказ МЗ НСО от 18.08.2016 № 2186 «Об утверждении административного регламента предоставления государственной услуги по направлению граждан, нуждающихся в высокотехнологичной медицинской помощи, в медицинские организации, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, за счет средств областного бюджета Новосибирской области с применением специализированной информационной системы» [Электронный ресурс]. – URL: <http://minzdrav.midural.ru/document/category/count/0>.
8. Приказ Министерства здравоохранения СССР № 824 от 16 ноября 1988 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию качества медицинской помощи больным с заболева-



- ниями системы крови” [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.lawrussia.ru/texts/legal\\_689/doc689a808x715.htm](http://www.lawrussia.ru/texts/legal_689/doc689a808x715.htm).
9. Приказ Управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска № 54 от 30.01.2004 г. “Об утверждении этапности в оказании специализированной медицинской помощи жителям г. Новосибирска”.
  10. Приказ МЗ и СР РФ от 04.04.2008 № 162н “О порядке ведения федерального Регистра больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей” [Электронный ресурс]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/902099136>
  11. Приказ Департамента здравоохранения НСО от 12.01.2010 № 11 “О внесении изменений в приказ департамента здравоохранения Новосибирской области от 19.09.08 № 1256 “О ведении областного сегмента Федерального регистра лиц больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, миелолейкозом, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и тканей”.
  12. Приказ Министерства здравоохранения НСО от 14.12.2012 № 2410 “О ведении регионального сегмента Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности граждан или их инвалидности, и порядке их представления”.
  13. Приказ МЗ РФ от 15.11.2012 № 930н “Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю “гематология”.
  14. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации”
  15. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ “Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации”

Поступила 22.11.2016

### Сведения об авторах

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: [post\\_gem@mail.ru](mailto:post_gem@mail.ru).

**Шпагина Любовь Анатольевна**, докт. мед. наук, профессор, главный врач ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 2”.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: [mkb-2@yandex.ru](mailto:mkb-2@yandex.ru).

**Нечунаева Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, заведующая гематологическим отделением ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 2”.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: [nechir@mail.ru](mailto:nechir@mail.ru).

**Маслова Людмила Михайловна**, заведующая гематологическим консультационным центром ГБУЗ НСО “ГКБ № 2”.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, проспект Дзержинского, 44.

E-mail: [post\\_gem@mail.ru](mailto:post_gem@mail.ru).

**Ковынев Игорь Борисович**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: [kovin\\_gem@mail.ru](mailto:kovin_gem@mail.ru).

**Хальзов Константин Васильевич**, канд. мед. наук, главный трансфузиолог Сибирского Федерального Округа, МЗ НСО, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирский клинический центр крови”.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.

E-mail: [nbb@nso.ru](mailto:nbb@nso.ru).

**Климчук Татьяна Владимировна**, заместитель главного врача по работе с сестринским персоналом ГБУЗ НСО “Городская клиническая больница № 2”.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: [info@gbuzgkb2.ru](mailto:info@gbuzgkb2.ru).

**Маринкин Игорь Олегович**, докт. мед. наук, ректор ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: [info@gbuzgkb2.ru](mailto:info@gbuzgkb2.ru).

**Лиханов Андрей Владимирович**, докт. мед. наук, заместитель министра здравоохранения Новосибирской области.

Адрес: 630007, г. Новосибирск, Красный проспект, 18.

E-mail: [zdrav@nso.ru](mailto:zdrav@nso.ru).

**Иванинский Олег Иванович**, канд. мед. наук, министр здравоохранения Новосибирской области.

Адрес: 630007, г. Новосибирск, Красный проспект, 18.

E-mail: [zdrav@nso.ru](mailto:zdrav@nso.ru).

## ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОБЛАСТИ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, И.Н. Нечунаева<sup>2</sup>, Л.М. Маслова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский Государственный медицинский университет" Минздрава России

<sup>2</sup> Городской гематологический центр ГБУЗ НСО "ГКБ № 2", Новосибирск

E-mail: kovin\_gem@mail.ru

## THE QUALITY ASSESSMENT PROBLEM OF MEDICAL CARE IN THE FIELD OF HEMATOLOGY AND ONCOHEMATOLOGY

I.B. Kovynev<sup>1</sup>, I.N. Nechunaeva<sup>2</sup>, L.M. Maslova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University

<sup>2</sup>City Hematology Center of Municipal City Hospital No. 2, Novosibirsk

Экспертиза качества оказания медицинской помощи в гематологии и онкологии – эффективный метод контроля качества оказания специализированных медицинских услуг населению территории. Структура дефектов качества позволяет эффективно выявлять общие проблемы организации системы оказания медицинской помощи в этой области. Объективная оценка качества медицинских услуг позволяет защитить интересы и врача, и пациента. Данная система независимой медицинской экспертизы имеет высокий потенциал для усиления общественного контроля над эффективностью работы специализированной гематологической, онкогематологической службы и здравоохранения России в целом. Развитие экспертизы качества требует расширения законодательных основ и детализации механизмов влияния результатов экспертизы на административные рычаги принятия решений в области здравоохранения регионов.

**Ключевые слова:** экспертиза качества, оценка качества, гематология, онкогематология.

Quality examination of medical care in hematology and oncology – are an effective control method for the provision of specialized medical services to the population. Quality defect structure can effectively identify common problems of the health care system organization in this area. Objective quality control of medical care allow to protect the interests of both doctors and patients. This system of an independent medical expertise has a high potential to enhance public control over the efficiency of specialized hematological, oncohematological and health care service of Russia. Quality examination development requires an expansion to the legislative framework and detailed influence mechanisms of the examination results on decision-making administrative levers in health care field of regions.

**Key words:** quality examination, health care, hematology, oncology.

### Введение

Оказание качественной медицинской помощи является одним из ключевых составляющих обеспечения социального благополучия населения России. Проблема оценки качества медицинского обслуживания наиболее остро стоит в области диагностики и лечения социально-значимых заболеваний. Ее решение напрямую соотносится с осуществлением приоритетного направления развития российского государства, неоднократно озвученного в посланиях Президента и документах Правительства РФ, а именно – развития человеческих ресурсов и задачи народосбережения.

Вступление в силу с 1 января 2012 г. нового Закона РФ № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ" создало юридический фундамент для становления экспертизы качества медицинской помощи. Статья 58 (п. 1) Закона РФ № 323-ФЗ потребовала развертывания института независимой медицинской экспертизы в стране [2].

Под качеством оказания медицинской помощи населению законодатель определил совокупность характери-

стик, отражающих: своевременность оказания медицинской помощи; правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения, реабилитации при оказании медицинской помощи; степень достижения запланированного результата (ФЗ № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ", ст. 2) В статье 40 того же ФЗ заложено понятие качества оказания медицинской помощи (ЭКОМП) и сформулирована главная цель – выявление нарушений в вышеозначенных характеристиках медицинской помощи.

Тем не менее прохождение этапа становления института экспертизы и формирования корпуса независимых медицинских экспертов обнажило недостаточность законодательного обеспечения процесса, которое до сих пор носит лишь фрагментарный характер, поскольку опыт функционирования медицинской экспертизы в системе здравоохранения РФ очень непродолжителен, а в системе страховой медицины и вовсе большей частью отсутствует.

Одной из наиболее сложных сфер оценки качества оказания медицинской помощи населению (КОМП) яв-

ляется область онкологии и онкогематологии. Актуальность проблемы возрастает в связи с ростом заболеваемости опухолевой патологией и общим старением населения. По данным статистики, онкологические (и онкогематологические) заболевания вышли на второе место после сердечно-сосудистой патологии среди причин смертности населения России (Росстат, 2014) и их число неуклонно растет. Быстрое развитие технологий диагностики и лечения рака крови, с одной стороны, сочетается с отсутствием утвержденных стандартов оказания помощи по большинству нозологий, а также со снижением доступности этих технологий для пациентов отдаленных территорий ввиду крайне неравномерного развития системы здравоохранения субъектов РФ.

Вместе с тем необходимо принять во внимание универсальный характер проблемы развития эффективной экспертизы качества оказания медицинской помощи (ЭКОМП) в области онкогематологии и онкологии, которая актуальна не только для отечественной системы здравоохранения, но и для других моделей медицинского обеспечения в мире, в том числе, в развитых странах.

Так, по данным исследования проведенного американскими экспертами из Департамента хирургии медицинской школы Университета Балтимора (США) М.Макэри (Martin A Makary) и М. Дэниелом (Michael Daniel), медицинские ошибки и дефекты качества оказания медицинской помощи населению США стоят на третьем месте среди медицинских причин смертности граждан этой страны [4]. Поражает динамика роста врачебных ошибок, приводимая авторами другого крупного исследования проблемы Г.Шиффа и его соавторов (Schiff GD, Puopolo AL, Huben-Kearney A, et al.). Так, если в 1984 г. в ЛПУ штата Массачусетс было зафиксировано 44 тысячи дефектов оказания медицинской помощи, повлекших летальный исход, то в 1992 г. таких ошибок было выявлено 98 тысяч, а в 2013 г. – 251 тысяча [5]. Эти данные подтверждаются исследованиями тех же авторов, которые анализировали причины исков пациентов в страховые медицинские компании и суды различных инстанций, в расчет принимались только иски, удовлетворенные в результате разбирательства с возмещением ущерба пострадавшим семьям. Среди дефектов качества на первом месте оказались диагностические ошибки врачей (73% случаев), неправильная тактика лечения и неверный выбор препарата (13 и 8% соответственно). Обращает на себя внимание тот факт, что в 1% случаев дефекты качества врачебной деятельности были связаны с нарушениями требований к безопасности лечебно-диагностических процедур для здоровья пациента и его жизни [5].

Среди контингентов больных (и их семей), наиболее активно предъявлявших иски к врачам, в США лидируют онкологические и онкогематологические пациенты. Они были источником 64% от всех исков, по которым страховые медицинские компании (СК) и суды принимали решения в пользу пациентов), значительно опережая пациентов с сердечно-сосудистой и инфекционной патологией (29 и 7% соответственно). При этом источниками дефектов оказания медицинской помощи оказались не только ЛПУ первичного звена (лидеры по числу ошибок врачей – 64% удовлетворенных исков пациентов), но и специализированные высокотехнологичные учреждения

здравоохранения, к которым было обращено 36% исковых претензий заявителей [5]. Хотелось бы еще раз отметить, что речь идет об одной из самых развитых систем здравоохранения в мире.

Несмотря на высокую актуальность вопросов реформирования системы оказания медицинской помощи в РФ, значительные бюджетные средства, направляемые на здравоохранение, аналогичных данных по анализу структуры дефектов КОМП населению России в доступной литературе нам обнаружить не удалось, однако важность этой проблемы для развития отечественного здравоохранения неоднократно осуждалась в медицинской печати на страницах самых авторитетных научных изданий [3].

В связи с вышеизложенным, собственный опыт работы авторов по ЭКОМП в области онкогематологии, положенный в основу данной публикации, может быть весьма ценен для совершенствования системы здравоохранения в период ее ширококомасштабных реформ. Авторы сочли возможным поделиться им со своими коллегами, что определило цель и задачи данного исследования.

Цель: Оценить проблемы качества оказания медицинской помощи населению субъекта СФО в области онкогематологии и определить пути совершенствования системы специализированной гематологической и онкогематологической помощи населению региона.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику объемов экспертизы качества оказания медицинской помощи за период 2013– 2016 гг.
2. Провести анализ структуры случаев, направляемых на экспертизу КОМП в области гематологии и онкогематологии страховыми медицинскими организациями г. Новосибирска и НСО:
  - по ЛПУ, оказывающим данный вид специализированной медицинской помощи населению субъекта;
  - по страховым медицинским организациям;
  - по группам нозологий;
  - по летальности.
3. Выделить наиболее часто встречающиеся дефекты качества оказания гематологической помощи.
4. Определить пути совершенствования гематологической службы субъекта и самой системы экспертизы КОМП в субъекте.

## Материал и методы

В рамках достижения заявленной цели было проанализировано 205 экспертных случаев. По системе обязательного медицинского страхования (ОМС) – 172 случая, по материалам судебных дел (в связи с решениями судов различных инстанций о проведении медицинской экспертизы и ЭКОМП) – 23. По структуре видов экспертизы КОМП, представленных на экспертизу системой ОМС, 4 эпизода относились к тематической (плановой экспертизе), 168 – к целевой. Для решения поставленных задач было проанализировано 418 источников. В 86% случаев это были истории болезни, в 11% – амбулаторные карты гематологических пациентов, в 3% – материалы судебных дел.



Заказчиками проведения экспертиз наряду с ФОМС НСО (10% случаев целевой экспертизы и все тематические) являлись страховые медицинские компании г. Новосибирска, НСО и территорий СФО: РОСНО-СМ (50% случаев), СИМАЗ-МЕД (24%), Ингосстрах (4%), САХА-медстрах (1%), АО «Надежда» (Красноярск) (2%), Международное бюро судебной экспертизы (СИББЭК) – 9%. Основным методом оценки качества оказания медицинской помощи был анализ присланных на экспертизу материалов, ситуационное моделирование медицинского случая, сопоставление принимаемых врачом решений актуальности обстоятельств принятия решения, существующим утвержденным МЗ РФ стандартам и рекомендациям, требованиям национальных руководств, позициям надлежащей клинической практики, законодательным нормам и приказам МЗ РФ, регламентирующим проведение данного вида экспертизы и ее критерии. В процессе анализа в работе выявляются ошибки и нарушения, которые сопоставляются с утвержденной картой дефектов в соответствии с ней экспертом присуждается код дефекта. В случае судебной экспертизы – эксперт отвечал на вопросы, поставленные перед экспертизой в ходе судебного разбирательства.

## Результаты и обсуждение

Исследованием показана положительная динамика запросов на проведение экспертизы КОМП, с учетом данных ретроспективного анализа случаев с 2013–2014 гг. Если за 2013 г. была проведена оценка двух эпизодов КОМП по гематологии и онкогематологии (оба – тематические экспертизы), то в 2014 г. эта цифра составила 23 экспертизы, 2015 г. – 47, а к ноябрю 2016 г. на экспертизу было направлено уже более 100 случаев оказания медицинской помощи по профилю гематологии и онкогематологии. Последнее свидетельствует о высокой востребованности данного вида медицинской экспертизы среди страховых медицинских организаций г. Новосибирска и СФО.

Среди эпизодов экспертной оценки по системе ОМС преобладали истории болезни ЛПУ – резидентов здравоохранения г. Новосибирска и НСО. Так, 55% случаев относились к ГКБ№2 (база городского гематологического центра г. Новосибирска), 31% – ОКБ НСО, 7% – НЦРБ (детская гематологическая клиника НСО), 7% составили случаи из ЛПУ СФО.

По структуре материалов, представленных на экспертизу страховыми организациями, 80% относились к летальным случаям, 20% представляли нелетальные истории, избранные случайной выборкой или по жалобе пациента. В соответствии с преобладанием на койках гематологического стационара пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, структура случаев, направленных на экспертизу, по нозологиям распределилась соответствующим образом: 53% составляли пациенты с лимфоидными опухолями (23% – случаев неходжкинских лимфом, 6% – лимфомы Ходжкина, 10% – пациенты с ОЛЛ, 11% – с хроническим лимфолейкозом, 3% – составила множественная миелома и другие парапротеинемические гемобластозы, 32% – случаи острого миелобласт-

ного лейкоза (в том числе, трансформация их из МДС – 5%). Неонкогематологическая группа составила 15% (преобладали пациенты с миелодисплазиями, иммунными цитопениями и патологией гемостаза). В структуре летального контингента преобладали больные острыми лейкозами (более 40% всех случаев летальных экспертиз).

По результатам проведенных экспертных оценок в 70% случаев ошибок, соответствующих критериям дефектов КОМП, выявлено не было. 30% историй болезни были признаны содержащими признаки дефектов качества оказания гематологической помощи. В большинстве случаев представители ЛПУ официально признавали наличие дефектов, в части случаев – отвергали его. Так, по результатам актов экспертизы и экспертных заключений администрациями ЛПУ были представлены 10 протоколов о разногласиях (несогласии с экспертной оценкой), по которым ФОМС НСО было инициировано 8 реэкспертиз и проведено 6 заседаний конфликтной комиссии с участием представителей ЛПУ, страховых организаций и группы экспертов. В 4 случаях код дефекта был снижен, в одном случае – отменен по консенсусу всех сторон.

По данным исследования была определена структура дефектов качества оказания гематологической и онкогематологической помощи в ЛПУ субъекта. Дефекты качества оказания диагностических и лечебных услуг составили 87% от всех выявленных, в 13% случаев имели место дефекты качества ведения медицинской документации.

Самыми многочисленными оказались нарушения, соответствующие третьей группе дефектов, а среди них – подгруппа 3.2 кодов дефектов КОМП. Сюда вошли нарушения непосредственного оказания медицинской помощи в виде невыполнения, несвоевременного или ненадлежащего выполнения необходимых пациенту диагностических и (или) лечебных мероприятий в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи.

Среди них преобладали нарушения, квалифицированные экспертом как приведшие к ухудшению состояния здоровья застрахованного лица, либо создавшие риск прогрессирования имеющегося заболевания, либо создавшие риск возникновения нового заболевания (код 3.2.3), которые были вынесены в 22% случаев, направленных страховыми компаниями на экспертизу.

В 16% случаев нарушения, допущенные врачом, не привели к ухудшению состояния здоровья и не повлияли на исход заболевания (код 3.2.1).

У 16% пациентов, пострадавших от дефектов качества оказания медицинской (гематологической) помощи выявленные нарушения имели особо тяжелый характер, поскольку было очевидно наличие причинно-следственной связи нарушений в действиях врача и неблагоприятным (как правило, летальным) исходом заболевания (код 3.2.5). Практически все эти случаи проходили реэкспертизу и являлись предметом разбирательства конфликтных комиссий ФОМС.

Экспертиза выявила и серьезные недостатки в отношении патологоанатомического анализа летальных слу-

чаев. Наиболее многочисленным был дефект 3.13. Было выявлено, что в 27% случаев вскрытие умершего гематологического пациента не проводилось по причине имеющегося заявления родственников умершего. Однако во всех случаях, отнесенных экспертизой к данному дефекту, было обнаружено нарушение действующего законодательства. Так, в соответствии с требованиями федерального закона (ч. 3 ст. 67 Закона РФ № 323-ФЗ) патологоанатомическое вскрытие летальных случаев при наличии письменного заявления представителей умершего не производится за исключением случаев смерти: п. 5а) связанной с проведением профилактических, диагностических, инструментальных, анестезиологических, реанимационных, лечебных мероприятий, во время или после операции переливания крови или ее компонентов.

В историях болезни, имеющих данный вид дефектов КОМП, имелись данные о назначении врачом-гематологом гемокомпонентов в период, непосредственно предшествующий смерти пациента. Данный факт позволил эксперту характеризовать эти случаи как попадающие под критерии исключения в соответствии с п. 5а 323-ФЗ РФ, поскольку ни подтвердить, явилась ли непосредственной причиной смерти реакция на введение гемокомпонентов, ни исключить эту реакцию без данных патологоанатомического исследования и гистологического исследования аутопсийных материалов не представлялось возможным. В данных случаях имел место дефект, подтвержденный юристами и конфликтными комиссиями ФОМС – 3.13 “Невыполнение по вине медицинской организации обязательного патологоанатомического вскрытия в соответствии с действующим законодательством”.

В 6% случаев было выявлено наличие расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов 2–3 категории (код 3.14).

Второй группой наиболее массовых дефектов КОМП были нарушения, относящиеся к качеству оформления первичной медицинской документации в ЛПУ гематологического профиля (код 4).

В 5% анализируемых историй и амбулаторных карт были выявлены дефекты оформления первичной медицинской документации, препятствующие проведению экспертизы качества медицинской помощи (невозможность оценить динамику состояния здоровья застрахованного лица, объем, характер и условия предоставления медицинской помощи) в связи с отсутствием возможности распознать почерк врача в более чем 75% его записей (код 4.2).

Небрежное оформление информированного согласия – отсутствие подписи пациента, либо отсутствие самого документа в истории болезни выявлено в 5% историй болезни (код 4.3).

В 3% летальных историй болезни имелись явные, зафиксированные экспертизой, признаки фальсификации медицинской документации уже после получения врачом данных патологоанатомического вскрытия (дописки, исправления, “вклейки” либо полное переоформление истории болезни с умышленным искажением сведений о проведенных диагностических и лечебных мероприятиях, клинической картине заболевания), (код 4.4).

## Обсуждение и выводы

Результаты проведенного исследования полностью подтвердили вывод специалистов Национальной медицинской палаты РФ о необходимости смены “традиционного” негативного отношения врачей к качеству ведения медицинской документации, поскольку оценка качества медицинской помощи основана на принципе надлежащего ведения медицинских документов [1]. Законодатель в 323-ФЗ подвел итог многолетней дискуссии о том, что качество медицинской помощи и качество ведения медицинской документации – это разные явления. В настоящее время качество медицинской помощи отождествляется с качеством ведения медицинской документации: тем самым ликвидируется иллюзия безнаказанности за дефекты ведения медицинской помощи; актуализируется отражение клинического мышления врача в медицинской документации; вводится новая мотивация: история болезни становится нужной не только для прокурора, но и для адвоката врача, чтобы адвокат мог на ее основании сформулировать позиции защиты врача [1]. Исследование показало, что имеет место рост востребованности экспертизы качества оказания медицинской помощи в системе ОМС и на рынке медицинских услуг. Этот спрос определяет необходимость повышения эффективности работы страховых медицинских организаций в области защиты прав пациента и повышения требований к эффективности работы врача и медицинских организаций со стороны самих больных и их семей. Не углубляясь в обсуждение значений дефиниций “нарушение”, “дефект оказания медицинской помощи”, “врачебная ошибка”, чему посвящена многочисленная юридическая литература, авторы убедились в том, что это в целом сопряженные понятия и определения, данные законодателем в 323-ФЗ вполне достаточны, чтобы проводить эффективную оценку качества оказания медицинской помощи. Кроме того, результаты данного пилотного исследования позволило выявить пути совершенствования гематологической службы субъекта и самой системы экспертизы КОМП, обосновав выводы как основы разработки последующих практических мероприятий.

Выводы:

1. Экспертизы качества оказания медицинской помощи гематологическим и онкогематологическим пациентам являются востребованной страховой моделью здравоохранения медицинской и юридической услугой, действенным инструментом повышения эффективности работы специализированной службы субъекта и здравоохранения территории в целом.
2. Наиболее весомым заказчиком ЭКОПМ является система ОМС в лице страховых медицинских организаций и фонда обязательного медицинского страхования
3. Наиболее многочисленными случаями, направляемыми на экспертизу, являются летальные случаи пациентов онкогематологической группы, 70% которых не имеют дефектов качества.
4. Среди нозологий с высокой летальностью и наибольшим числом нарушений качества преобладают случаи острых лейкозов и лимфом высоких градаций злокачественности.

5. В структуре нарушений качества оказания специализированной гематологической и онкогематологической помощи наибольший удельный вес составляют дефекты непосредственного оказания диагностических и лечебных услуг пациенту в нарушение существующих стандартов, национальных рекомендаций и требований надлежущей клинической практики, оказывающие негативное влияние на течение заболевания и его исход.
6. Среди дефектов качества многочисленная группа нарушений связана с отсутствием патологоанатомического исследования непосредственных причин смерти, что значительно ухудшает возможности клинического анализа результатов лечения и планирования профилактических мероприятий для предотвращения его осложнений.
7. Главные организационные мероприятия по развитию гематологической службы г. Новосибирска и НСО должны быть обусловлены:
  - полным переходом всех ЛПУ гематологического профиля на программные принципы оказания данного вида помощи в соответствии с национальными рекомендациями (стандартами) и преемственности на всех этапах, во всех ЛПУ в соответствии с разработанными порядками;
  - внедрением в широкую гематологическую и онкогематологическую практику глобальных лабораторно-диагностических методов раннего распознавания нарушений гемостаза;
  - освоением технологий ранней, точной, автоматизированной идентификации бактериальной внутригоспитальной флоры с оснащением стационарных гематологических отделений антибактериальными и антимикотическими препаратами в соответствии с результатами постоянного мониторинга чувствительности к ним выделенных инфекционных агентов;
  - совершенствованием взаимоотношений лечебных гематологических коллективов с корпусом экспертов качества оказания медицинской помощи в области гематологии и онкогематологии на принципах консолидации усилий по развитию гематологической службы, повышению эффективности ее работы и снижению показателей смертности по индикаторным нозологиям.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Старченко А.А., Тарасова О.В., Салдуева О.В. и др. Карта дефектов медицинской помощи: пособие для медицинских работников и экспертов по дефектам оказания медицинской помощи / Национальная медицинская палата, Национальное агентство по безопасности пациентов и независимой медицинской экспертизе. – М., 2015. – С. 245.
2. Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 N 323-ФЗ (действующая редакция, 2016) [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895).
3. Эльштейн Н. В. Современный взгляд на врачебные ошибки // Терапевтический архив. – М. : Медицина, 2005. – № 8. – С. 88–92.
4. Makary M.A., Daniel M. Medical error-the third leading cause of death in the US // BMJ. – 2016. – Vol. 353. – i2139.
5. Schiff G.D., Puopolo A.L., Huben-Kearney A. et al. Primary care closed claims experience of Massachusetts malpractice insurers // JAMA Intern. Med. – 2013. – Vol. 173 (22). – P. 2063–8. – doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11070.

*Поступила 30.11.2016*

## Сведения об авторах

**Ковынев Игорь Борисович**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ. Новосибирский государственный медицинский университет, кафедра терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: kovin\_gem@mail.ru.

**Нечунаева Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением гематологии ГБУЗ НСО “ТКБ № 2”, г. Новосибирск.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.  
E-mail: nechir@mail.ru.

**Маслова Людмила Михайловна**, заведующая гематологическим консультационным центром ГБУЗ НСО “ТКБ № 2”, г. Новосибирск.

Адрес: 630051, г. Новосибирск, проспект Дзержинского, 44.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.



## ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ДОНОРСКОГО КОНТИНГЕНТА И МОТИВАЦИИ К РЕГУЛЯРНОМУ БЕЗВОЗМЕЗДНОМУ ДОНОРСТВУ У ДОНОРОВ НОВОСИБИРСКОГО ЦЕНТРА КРОВИ

Ю.В. Моор<sup>1,2</sup>, К.В. Хальзов<sup>1,2</sup>, О.С. Иванчей<sup>1,2</sup>, Д.Б. Чернявский<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НСО "Новосибирский клинический центр крови"

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

E-mail: nbb@nso.ru

## THE STUDY OF THE STRUCTURE OF THE DONOR'S CONTINGENT AND MOTIVATION TO REGULAR UNPAID DONATIONS FROM DONORS IN NOVOSIBIRSK BLOOD CENTER

Y.V. Moor<sup>1,2</sup>, K.V. Khalzov<sup>1,2</sup>, O.S. Ivanchey<sup>1,2</sup>, D.B. Chernyavskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Novosibirsk Clinical Blood Center

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University

Мотивы участия в донорстве – ключевой момент в понимании того, как строить региональные коммуникационные программы по пропаганде донорства. В Новосибирском клиническом центре крови проведен ряд исследований, посвященных изучению структуры донорского контингента и мотивов к сдаче крови у доноров, проживающих на территории Новосибирска. На основании проведенного исследования, авторами сделано заключение об альтруистическом настрое донорского контингента Новосибирской области и предпосылках развития безвозмездного донорства в регионе.

**Ключевые слова:** Новосибирский клинический центр крови, доноры, мотивация, безвозмездное донорство.

People's motives of participation in donorship is a point in understanding how it is necessary to make a regional communication programs of donorship propaganda. A series of research dedicated to study of the structure of donors and their motives to blood donorship among people living in Novosibirsk were made. The authors made a conclusion about altruistic state of mind of donor population of Novosibirsk region and suppositions of developing of volunteer donorship in the region, based on the research data.

**Key words:** Novosibirsk Clinical Blood Center, donors, motivation, volunteer donorship.

### Введение

Новосибирск – третий по численности населения город России. В Новосибирскую область входят 15 городов, 30 административных районов, 17 поселков городского типа, 428 сельских администраций. Демографическое развитие Новосибирской области с момента образования до 90-х годов XX в. характеризовалось увеличением численности населения за счет естественного прироста. Для Новосибирской области характерна высокая степень урбанизации: городскими жителями являются 77,9%, сельскими – 22,1% [1]. Основными сферами занятости новосибирцев являются: сельское хозяйство, научная и образовательная деятельность, промышленное производство, коммерческая деятельность, сфера услуг. Более 400 тысяч человек заняты в таких отраслях промышленности, как энергетика, газоснабжение, водоснабжение, металлургия, металлообработка, машиностроение, на их долю приходится 94% всего промышленного производства города [2]. В Новосибирске 37 высших учебных заведений (12 университетов, 9 академий, 16 институтов), кроме того, имеется 14 филиалов вузов других городов России (в том числе Москвы и Санкт-Петербурга) [3]. Следовательно, чтобы выстроить и реализовать эффективную коммуникационную кампанию по пропаганде донор-

ства в регионе с высокой степенью урбанизации, необходимо определиться с целевой аудиторией, для чего следует определить половозрастную структуру донорского контингента, а также изучить мотивы к донорству среди посетителей Новосибирского центра крови, идентифицирующих себя как доноры.

### Материал и методы

Изучены результаты опроса и самостоятельно заполненных анкет, содержащих 5 блоков общих вопросов, действующими донорами крови и ее компонентов Новосибирского центра крови. Участникам было предложено ответить на ряд стандартных вопросов анкеты, касающихся пола, возраста, донорского стажа, регулярности и мотивов сдачи крови. Анкета, использованная в Новосибирском центре крови, разработана в 2010 г. некоммерческим фондом "Национальный фонд развития здравоохранения" для проведения социологического исследования в рамках реализации социально-значимого проекта "Сдать кровь – спасти жизнь!".

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием компьютерной программы "Microsoft Excel", "Statistica" ver. 6.0. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помо-

щью критерия хи-квадрат, различия относили к значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В Новосибирском центре крови проведен ряд исследований, посвященных изучению мотивации у доноров, проживающих на территории Новосибирска, их отношения к донорству. Для этого в различное время в течение нескольких рабочих дней проводилось анкетирование доноров, сдававших кровь в Новосибирском центре крови. Всего приняло участие в опросах 1146 человек: 687 респондентов при первом анкетировании, из них 255 женщин и 432 мужчины, и 459 респондентов при втором анкетировании, из них 186 женщин и 273 мужчины.

Донорский контингент Новосибирского центра крови достаточно неоднороден по возрасту. Анализируя данные по возрастному распределению среди посетителей Центра крови, выявлены статистически значимые различия при сравнении возраста доноров-мужчин: большую часть (61,5%) от общего числа опрошенных составляли доноры в возрасте 25–45 лет, при сравнении крайних мужских возрастных групп между собой выявлено, что доноры в возрасте 18–24 лет встречались чаще ( $p < 0,05$ ),

чем доноры старше 45 лет. При сравнении возраста женской когорты доноров также получена статистически значимая закономерность: возрастная группа 25–45 лет встречалась чаще ( $p < 0,01$ ), по сравнению с младшей и старшей возрастными группами респондентов, и составляла 54,1% от общего числа респондентов, при сравнении крайних женских возрастных групп между собой выявлено, что доноры в возрасте 18–24 лет встречались чаще ( $p < 0,01$ ), чем доноры старше 45 лет. При сравнении возрастных групп по гендерному признаку в средней и старшей возрастных группах статистически значимых различий не получено, среди доноров в возрасте 18–24 лет лица женского пола встречались в 1,6 раза чаще. Возраст 25–45 лет большинства респондентов, по мнению авторов, свидетельствует о зрелом и продуманном подходе к донорству со стороны новосибирских доноров, так как представители данной возрастной группы относятся к самой социально активной и адаптированной категории населения. Данные по распределению доноров центра крови по возрастным группам представлены в таблице 1.

Относительно донорского стажа получены следующие данные: респонденты женского пола распределялись относительно равномерно по всем категориям донорского стажа, среди мужчин прослеживалась статистически значимая ( $p < 0,01$ ) тенденция приверженности к донорству: 55,3% респондентов имели донорский стаж более двух лет (табл. 2). Полученные при анкетировании данные свидетельствуют о приверженности к регулярному донорству лиц мужского пола: среди доноров со стажем (донорский стаж более двух лет) достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) встречались мужчины, в то время как среди первичных доноров достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) встречались доноры-женщины.

Важным аспектом при изучении вопросов мотивации у жителей мегаполиса к донорству является оценка регулярности сдачи крови донорами. Проанализировав полученные данные относительно частоты посещения Центра крови (табл. 3), можно сделать вывод: респонденты, несмотря на значительный донорский стаж более двух лет, кровь сдают нерегулярно. Доноров, сдающих кровь реже 1 раза в год, как среди доноров-мужчин, так и среди доноров-женщин статистически значимо больше ( $p < 0,01$ ) по сравнению с группой доноров, регулярно сдающей кровь. Авторами сделан вывод, что посетители Центра крови, идентифицирующие себя как доноры, не придают значение важности регулярной сдачи крови.

Таблица 1

### Возрастное распределение среди доноров

Возраст, лет	Мужчины, n=705 (1)		Женщины, n=441 (2)	
	Абс. число	Отн., %	Абс. число	Отн., %
18–24 (1)	97	22,5	85	33,3
25–45(2)	266	61,5	138	54,1
Старше 45 (3)	69	16,0	32	12,6
	$p_{1-2} < 0,01$		$p_{1-2} < 0,01$	
	$p_{1-3} < 0,05$		$p_{1-3} < 0,01$	
	$p_{2-3} < 0,01$		$p_{2-3} < 0,01$	

Таблица 2

### Донорский стаж

Донорский стаж	Мужчины, n=705 (1)		Женщины, n=441 (2)		p
	Абс. число, чел.	Отн., %	Абс. число, чел.	Отн., %	
Первичные (1)	109	15,4	116	26,3	$p_{1-2} < 0,01$
До 2 лет (2)	206	29,3	161	36,6	н.д.
Свыше 2 лет (3)	390	55,3	164	37,1	$p_{1-2} < 0,01$
	$p_{1-3} < 0,01$		$p_{1-2} < 0,05$		
	$p_{1-2} < 0,01$		$p_{1-3} < 0,05$		
	$p_{2-3} < 0,01$				

Таблица 3

### Регулярность сдачи крови среди доноров

Регулярность сдачи	Мужчины, n=705 (1)		Женщины, n=441 (2)		p
	Абс. число, чел.	Отн., %	Абс. число, чел.	Отн., %	
Регулярно (не реже двух раз в год) (1)	154	21,9	74	16,8	$p_{1-2} < 0,05$
Время от времени (2)	551	78,1	367	83,2	$p_{1-2} < 0,05$
p	$p_{1-2} < 0,01$		$p_{1-2} < 0,01$		

В блоке вопросов, посвященных изучению мотивации, можно было дать несколько ответов, сумма в данном случае могла превышать 100%. Респондентам было предложено выбрать из 7 вариантов ответов на вопрос о том, почему они стали донорами. Данные по распределению мотивов участия в донорстве среди посетителей Центра крови представлены в таблицах 4 и 5.

Такой мотив, как “Желание помочь больному / Желание помочь близкому человеку”, среди представителей мужского пола распределялся равномерно между всеми возрастными группами без статистически значимых различий. Среди представителей средней возрастной группы 25–45 лет статистически значимые результаты получены по мотивам “Престижность донорства”, “Проверить здоровье” ( $p < 0,01$ ). Такой мотив, как “Пример друзей” чаще ( $p < 0,01$ ) указывался как представителями младшей возрастной группы (18–24 лет), так и средней возрастной группы (25–45 лет) по сравнению со старшей возрастной группой (старше 45 лет). Среди таких мотивов, как “Любопытство”, “Материальная заинтересованность”, “Другое” у доноров-мужчин статистически достоверных отличий по распределению результатов не получено.

Среди донорского контингента женского пола статистически значимые результаты получены по следующим мотивам: “Желание проверить здоровье” как мотивация чаще ( $p < 0,01$ ) определялась в старшей возрастной груп-

пе (старше 45 лет) по сравнению другими возрастными группами. “Пример друзей” и “Любопытство” как мотивы для донорства чаще ( $p < 0,01$ ) встречались среди респондентов женского пола в младшей возрастной группе (18–24 лет). “Материальная заинтересованность” у женской аудитории наблюдалась достоверно чаще ( $p < 0,05$ ) в старшей возрастной группе (старше 45 лет) по сравнению со средней возрастной группой (25–45 лет). Такие мотивы, как “Желание помочь больному / Желание помочь близкому человеку” и “Престижность донорства” равномерно распределились среди всех возрастных групп, и статистически достоверных отличий у женской аудитории в результатах по ним получено не было.

Если провести анализ важности мотивов участия в донорстве для мужчин и женщин, сдающих кровь, получим следующие данные: “Желание помочь больному / Желание помочь близкому человеку” в средней возрастной группе (25–45 лет) чаще встречался у доноров-женщин ( $p < 0,05$ ). Между данными, полученными от респондентов обоего пола у младшей возрастной группы (18–24 лет) и старшей возрастной группы (старше 45 лет), статистически значимых различий не было выявлено. Важность такого мотива, как “Престижность донорства”, чаще отмечался донорами-мужчинами всех возрастных групп по сравнению с респондентами-женщинами. Мотив “Проверить здоровье” в младшей возрастной группе

Таблица 4

**Мотивы участия в донорстве у мужчин**

Мотивация	Возрастная группа, n=705						p
	Младшая (18–24 лет), n=149 (1)		Средняя (25–45 лет), n=446 (2)		Старшая (старше 45 лет), n=110 (3)		
	Абс., чел.	Отн., %	Абс., чел.	Отн., %	Абс., чел.	Отн., %	
Желание помочь	77	51,6	220	49,3	59	53,6	н.д.
Престижность донорства	40	26,8	208	46,6	32	29,1	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Проверить здоровье	42	28,2	194	43,5	40	36,4	$p_{1-2} < 0,01$
Пример друзей	43	28,9	99	22,2	11	10,0	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{2-3} < 0,01$
Любопытство	5	3,6	4	0,9	1	0,9	н.д.
Материальная заинтересованность	2	1,34	18	4,0	6	5,4	н.д.
Другое	13	8,7	60	13,5	10	9,1	н.д.

Таблица 5

**Мотивы участия в донорстве у женщин**

Мотивация	Возрастная группа, n=441						p
	Младшая (18–24 лет), n=146 (1)		Средняя (25–45 лет), n=234 (2)		Старшая (старше 45 лет), n=61 (3)		
	Абс., чел.	Отн., %	Абс., чел.	Отн., %	Абс., чел.	Отн., %	
Желание помочь	89	60,9	139	59,4	36	59,0	н.д.
Престижность донорства	19	13,0	38	16,2	6	9,8	н.д.
Проверить здоровье	21	14,3	49	20,9	25	40,9	$p_{2-3} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
Пример друзей	71	48,6	68	29,0	6	9,8	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
Любопытство	75	51,4	42	17,9	1	1,6	$p_{1-3} < 0,01$ $p_{1-2} < 0,01$
Материальная заинтересованность	6	4,1	4	1,7	5	8,2	$p_{2-3} < 0,05$
Другое	9	6,2	28	11,9	7	11,5	н.д.



(18–24 лет) и средней возрастной группе (25–45 лет) чаще ( $p < 0,01$ ) встречался у доноров-мужчин по сравнению с аналогичными возрастными категориями доноров-женщин, между данными, полученными от респондентов обоего пола старшей возрастной группы (старше 45 лет), статистически достоверных различий не получено. “Пример друзей” как мотив для донорства в младшей возрастной группе (18–24 лет) чаще встречался у доноров-женщин ( $p < 0,01$ ), между данными, полученными от респондентов обоего пола старшей возрастной группы (старше 45 лет), статистически достоверных различий не выявлено. По мотивам “Материальная заинтересованность”, “Любопытство”, “Другое” статистических различий между полами не установлено.

Как известно, только безвозмездное и регулярное донорство является главным условием безопасности компонентов крови и эффективного функционирования Службы крови [4–8]. Учитывая тот факт, что большинство опрошенных доноров Новосибирского центра крови готовы сдавать кровь даже для незнакомых людей без материального вознаграждения, главные акценты при реализации коммуникационной кампании по пропаганде донорства среди новосибирской аудитории необходимо делать не только на безвозмездном донорстве, но, прежде всего, мотивировать доноров к сдаче крови на регулярной основе.

## Заключение

Проведенное анкетирование позволило определить с целевой аудиторией и разобраться с мотивами участия в донорстве посетителей Центра крови. Полученные результаты об альтруистическом настрое донорского сообщества свидетельствуют о возможности реализации коммуникационной кампании по развитию регулярного безвозмездного донорства в Новосибирском центре крови.

## Выводы

Разработка и реализация эффективной коммуникационной кампании по пропаганде безвозмездного регулярного донорства в г. Новосибирске должна быть направлена на целевую аудиторию и проводиться с учетом пола, возраста доноров и мотивов к участию в донорстве крови. Изучая данные позиции среди донорского контингента Новосибирского центра крови, можно сделать следующие выводы:

- 61,5% доноров в Новосибирском центре крови – лица мужского пола;
- средний возраст донора  $34,9 \pm 9,13$  лет у мужчин, и  $33,4 \pm 10,42$  лет у женщин;
- 48,3% доноров имеют донорский стаж более двух лет;
- 80,1% доноров выполняют донорскую функцию нерегулярно – менее двух раз в год;
- среди мотивов к донорству преобладает альтруистический настрой, характеризующийся желанием помочь близкому или незнакомому человеку.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Данные территориального органа федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области [Электронный ресурс]. – URL: [http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/novosibstat/resources/472307804e8f7df2b1ff677904886701/Административное+устройство.html](http://novosibstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/resources/472307804e8f7df2b1ff677904886701/Административное+устройство.html) (дата обращения 27.09.2016).
2. Библиотека Сибирского краеведения [Электронный ресурс]. – URL: <http://bsk.nios.ru/kratkaya-informaciya-o-gorode-novosibirske> (дата обращения 25.10.2016).
3. Новосибирск [Электронный ресурс]. – URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/Новосибирск> (дата обращения 14.08.2016).
4. Шевченко Ю.Л., Жибурт Е.Б. Безопасное переливание крови. – СПб.: Питер, 2000. – 320 с.
5. Жибурт Е.Б., Федоров Н.А., Рейзман П.В. NAT скрининг вирусных инфекций у доноров повышает безопасность крови // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 12. – С. 22–23.
6. Petrik J., Lozano M., Seed C. R. et al. Hepatitis E // Vox Sang. – 2016. – Vol. 110, No. 1. – P. 93–103.
7. Roth W.K., Busch M.P., Schuller A. et al. International survey on NAT testing of blood donations: expanding implementation and yield from 1999 to 2009 // Vox Sang. – 2012. – Vol. 102, No. 1. – P. 82–90.

*Поступила 21.12.2016*

## Сведения об авторах

**Моор Юлия Владимировна**, заместитель главного врача по медицинской части Новосибирского клинического центра крови, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

**Хальзов Константин Васильевич**, канд. мед. наук, главный трансфузиолог Новосибирской области, главный врач Новосибирского клинического центра крови, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

**Иванчей Ольга Сергеевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением организации трансфузиологической помощи государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирский клинический центр крови”.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

**Чернявский Дмитрий Борисович**, врач-трансфузиолог Новосибирского клинического центра крови.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЛУЖБЫ КРОВИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

К.В. Хальзов<sup>1,2</sup>, Ю.В. Моор<sup>1,2</sup>, Т.И. Поспелова<sup>2</sup>, А.А. Гребенюк<sup>1,2</sup>, О.С. Иванчей<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ НСО "Новосибирский клинический центр крови", Новосибирск

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России

E-mail: nbb@nso.ru

## ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF THE BLOOD SERVICE NOVOSIBIRSK REGION IN MODERN CONDITIONS

K.V. Khalzov<sup>1,2</sup>, Y.V. Moor<sup>1,2</sup>, T.I. Pospelova<sup>2</sup>, A.A. Grebenyuk<sup>1,2</sup>, O.S. Ivanchey<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

В 2007 г. проведена реорганизация службы крови Новосибирской области. В результате проведенных преобразований количество учреждений, заготавливающих донорскую кровь, сократилось в 5 раз, штатная численность персонала – в 2 раза. Данные изменения позволили повысить производительность труда сотрудников, сохранить донорский потенциал региона, увеличить объем заготовки крови, внедрить новые производственные и лабораторные технологии, повысить обеспеченность компонентами крови, а также создать трансфузиологические службы в медицинских организациях Новосибирской области.

**Ключевые слова:** служба крови, заготовка крови, компоненты донорской крови, эффективность, производительность труда, списание.

In the year 2007 the reorganization of blood supply service in Novosibirsk region was made. As a result of the reformation, the number of the institutions procuring donor blood reduced in 5 times, authorized staff size – in 2 times. This changes allow to raise labour productivity of workers, save the donor potential of the region, boost the volume of blood procurement, implement new production and laboratory technologies, advance the provision of blood components and also create transfusion service in healthcare organizations of Novosibirsk region.

**Key words:** Blood supply service, blood banking, components of donor blood, effectiveness, labour productivity, decommissioning.

### Введение

Эволюция специализированной медицинской помощи проявляется в увеличении объема агрессивных медицинских технологий (хирургические операции, лечение опухолей, трансплантации) и в увеличении доли "тяжелых" пациентов. Во всем мире меняется тактика при применении компонентов крови: наблюдается сокращение показаний к трансфузионной терапии ввиду риска развития осложнений с одной стороны, с другой – с каждым годом возрастает процент оказания населению высокотехнологичной медицинской помощи, которая требует обязательной трансфузионной поддержки [1–3], что в свою очередь ставит перед учреждениями службы крови задачу полноценного обеспечения в необходимом объеме качественными и безопасными компонентами крови лечебных учреждений своего региона и требует пересмотра производственных процессов. В основе деятельности современной службы крови заложены следующие принципы: селективность – получение нужного компонента без балластных составляющих с длительным сохранением функциональных свойств компонента крови, инфекционная и иммунологическая безопасность – отсутствие патогенов и совместимость с реципиентом, а также достаточность, которая заключается в адекватном количестве выпускаемых компонентов крови для клини-

ческого применения и рациональность, основанная на поддержании резервов донорского потенциала [4]. Практическая целесообразность и мировой опыт показывают, что вектором развития службы крови должна стать централизация высокотехнологичных и материалоемких составляющих службы крови, таких как производство и хранение компонентов крови, лабораторные исследования, единый донорский центр (ЕДЦ) [5], поэтому с 2005 г. различными субъектами Российской Федерации проводится централизация, цель которой – упразднение и укрупнение существующей сетевой структуры службы крови, состоящей из множества мелких организаций. На определенном этапе развития система отделений переливания крови потребовала пересмотра, так как уже не могла отвечать современным требованиям, показывать экономическую эффективность, высокую производительность, стандартное качество используемых лабораторных технологий и выпускаемых компонентов донорской крови [6–7].

Цель исследования: оценить структурные изменения службы крови Новосибирской области, определить их влияние на производственные показатели и эффективность труда персонала, занятого в учреждениях службы крови Новосибирской области.

## Материал и методы

По данным ежегодной отчетности изучена эффективность централизации учреждений службы крови, показатели донорской активности и производственной трансфузиологии в Новосибирской области в период с 2006 по 2015 гг.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием компьютерной программы “Microsoft Excel”, “Statistica” ver. 6.0. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с помощью критерия хи-квадрат, связь признаков выявляли с помощью коэффициента корреляции Спирмена, различия относили к значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

На основании распоряжения губернатора Новосибирской области от 15.11.2006 № 437-ра “О мерах по централизации заготовки и переработки донорской крови и ее компонентов”, приказа департамента здравоохранения Новосибирской области от 5.12. 2006 № 874 “О реорганизации заготовки и переработки донорской крови в Новосибирской области” 1.01.2007 г. осуществлена реорганизация службы крови Новосибирской области, цель которой – централизация материалоемких и дорогостоящих процессов, таких как фракционирование крови на компоненты, тестирование образцов донорской крови на гемотрансмиссивные инфекции, хранение и управление запасами компонентов крови при децентрализованной заготовке крови. В результате проведенной работы служба крови НСО была сокращена в 5 раз: из 50 учреждений службы крови в 2006 г., занимающихся заготовкой донорской крови на территории Новосибирской области, к 2016 г. продолжили свое существование 10 медицинских организаций: ГБУЗ НСО “Новосибирский клинический центр крови” с филиалом в г. Куйбышеве, 9 отделений переливания крови при ЦРБ и ЦГБ районных поселков и городов: Каргат, Сузун, Татарск, Чистоозерное, Краснозерское, Купино, Карасук, Бердск, Искитим. Децентрализованная заготовка донорской крови осуществляется силами центра крови на базе 7 крупных медицинских организаций г. Новосибирска. Данные учреждения расположены в разных районах, что создает удобства для доноров и охватывает основную территорию города. Для жителей села организуются дни донора на базе ЦРБ близлежащих районов Новосибирской области, куда выездная бригада центра крови ежедневно выезжает для заготовки крови. В медицинских организациях, занимающихся оказанием неотложной и плановой медицинской помощи, созданы круглосуточные трансфузиологические службы с сертифицированными врачами-трансфузиологами.

Штатная численность медицинского и немедицинского персонала организаций службы крови Новосибирской области также претерпела изменения: в 2006 г. из 840,25 штатных должностей, имеющих в активе учреждений, 653,75 были заняты в процессе заготовки донорской крови; а к 2016 г. из сохраненных 429,0 штатных должностей в процессе заготовки донорской крови стали

Таблица 1

### Динамика количественного состава учреждений СК НСО, штатной численности персонала за период 2006–2015 гг.

Показатель	Годы	
	2006	2015
Количество МО СК	50	10
Общая штатная численность персонала	840,25	429,0
Из них занятых в процессе заготовки крови	653,75	337,5
Заготовка донорской крови на 1 сотрудника, л	66,86	199,59

заняты 337,5. Таким образом, параллельно сокращению учреждений службы крови происходило уменьшение штатной численности сотрудников, занятых в области заготовки донорской крови. Количество штатных должностей сократилось на 51%, количество работников службы крови – на 52,1% (табл. 1). Несмотря на это, производительность труда персонала достоверно возросла в 2,98 раза ( $p < 0,01$ ) за счет повышения интенсивности: так, если в 2006 г. на 1 сотрудника приходился объем заготовки цельной донорской крови равный 66,86 л, а в 2015 г. данный показатель уже составлял 199,06, то в 2015 г. показатель вырос до 199,59 л (выявлена сильная обратная статистически значимая связь,  $r = -0,98$ ,  $p > 0,05$ ). Приведенные данные свидетельствуют об экономической эффективности проведенной централизации учреждений службы крови Новосибирской области, которая позволила повысить производительность труда.

Благодаря проведенной реорганизации службы крови, за прошедшее десятилетие в производственные и диагностические процессы Новосибирской службы крови удалось внедрить технологические решения, позволившие вывести эту область здравоохранения на качественно новый уровень:

- увеличить производственные мощности – к 2016 г. достигнуты самые высокие показатели за период 2006–2015 гг. по заготовке цельной/консервированной донорской крови и основных компонентов крови: заготовка цельной донорской крови статистически значимо ( $p < 0,01$ ) возросла на 55,5% по сравнению с 2006 г.; заготовка консервированной донорской крови за аналогичный период увеличилась на 39,26% ( $p < 0,01$ ); производство эритроцитсодержащих компонентов крови повысилось на 62,78% ( $p < 0,01$ ), а производство плазмы и концентрата тромбоцитов – на 29,54% ( $p < 0,05$ ) и 215,86% ( $p < 0,01$ ) соответственно.
- изменить донорскую активность: за анализируемый период 2006–2015 гг. при снижении на 8,1% числа зарегистрированных доноров показатели донорства охарактеризовались положительной динамикой к 2016 г.: достоверно увеличилось как общее число донаций с 67048 до 81283 ( $p < 0,05$ ), так и количество донаций на 1 донора от 1,55 (2006 г.) до 2,06 (2015 г.) ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о значительном росте повторного донорства. Также доказательством более оптимального использования донорских кадров являются выявленные корреляционные связи: так, выявлена обратная тесная статистически значимая связь



Таблица 2

**Динамика качественных и количественных показателей деятельности учреждений службы крови Новосибирской области за период 2006–2015 гг.**

Показатель	Годы				p
	2006 (1)	2011	2015 (2)	% прироста	
Заготовка цельной донорской крови, л (1)	28 485,1	34 665,6	44 311,0	55,5	$p_{1-2}<0,01$
Заготовка консервированной донорской крови, л	33 019,1	36 835,4	45 984,8	39,26	$p_{1-2}<0,01$
Произведено эритроцитсодержащих компонентов крови, л (2)	11 468,5	11 033,0	18 669,5	62,78	$p_{1-2}<0,01$
Из них выдано в лечебную сеть, л	8 368,45	8 654,75	12 941,8	54,64	
Произведено плазмы, л	15 497,7	17 402,3	20 076,2	29,54	$p_{1-2}<0,05$
Произведено концентрата тромбоцитов, доз (3)	8 566	17 616	27 057	215,86	$p_{1-2}<0,01$
Количество доноров, чел.	43 175	42 748	39 434		
Общее число донаций	67 048	67 793	81 283	21,23	
Количество донаций на 1 донора	1,55	1,58	2,06		

( $r=-1$ ,  $p<0,05$ ) между числом доноров и заготовкой цельной донорской крови, а, соответственно, заготовкой эритроцитсодержащих компонентов крови ( $r=-1$ ,  $p<0,05$ );

- обеспечить медицинские организации региона компонентами донорской крови – на базе центра крови создано отделение управления запасами компонентов крови с участком экспедиции, что позволило сосредоточить в одном месте значительные объемы трансфузионных сред. Ежедневно на хранении в экспедиции находится не менее 1500 доз эритроцитсодержащих компонентов крови для клинического применения. Это позволяет гибко и оперативно реагировать на экстренно возникающие ситуации и обеспечивать клиники необходимыми компонентами в полном объеме;
- обеспечить надлежащий контроль качества изготавливаемых компонентов крови и проводимых лабораторных исследований. Безопасность выпускаемых компонентов крови достигается сочетанием таких мер, как централизованный скрининг всех образцов донорской крови, заготовленной на территории Новосибирской области в лабораториях Центра крови на наличие маркеров и/или генома вирусов гепатита В, гепатита С, ВИЧ-инфекции, сифилиса иммунологическими и молекулярно-биологическими методами, и система менеджмента качества, разработанная с учетом рекомендаций Совета Европы в области производства компонентов крови.

Таким образом, централизация производственного звена позволила высвободить часть штатных сотрудников в лечебных учреждениях и создать трансфузиологические службы во всех медицинских организациях города и области с целью рационального использования и эффективного клинического применения компонентов донорской крови.

### Заключение

Проведенная реорганизация в 2007 г. позволила вывести Новосибирскую службу крови на качественно новый уровень работы – из 50 медицинских организаций, заготавливающих донорскую кровь, осталось 10 страте-

гически значимых учреждений, что позволило не только сохранить прежний объем заготавливаемой донорской крови, но и увеличить все показатели производственной трансфузиологии на территории Новосибирской области, значительно увеличив результативность (эффективность) труда персонала, доступность трансфузиологической помощи, безопасность гемокомпонентов, снизив не стоимость компонентов крови, а ресурсоемкость используемых технологий при заготовке крови и обеспечении ее безопасности в производственном процессе, благодаря чему сегодня Новосибирская служба крови имеет один из самых высоких показателей числа донаций на 1 000 населения среди мегаполисов и полное самообеспечение региона компонентами крови надлежащего качества.

### Выводы

Проведенная централизация службы крови Новосибирской области за прошедшее десятилетие доказала свою эффективность благодаря следующим мероприятиям:

- сокращению в 5 раз количества учреждений, заготавливающих донорскую кровь, и на 51% штатной численности персонала, в результате чего удалось достоверно повысить производительность труда сотрудников в 2,98 раза ( $p<0,01$ );
- централизованному хранению запасов в экспедиции Новосибирского клинического центра крови, что позволило на 100% обеспечить экстренные заявки в эритроцитсодержащих компонентах крови;
- высвобождению сотрудников, прежде занятых в заготовке донорской крови в лечебных учреждениях, что предоставило возможным создать трансфузиологические службы в медицинских организациях города и области.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Жибурт Е.Б., Шестаков Е.А. Доказательная трансфузиология. Часть 1. О правилах назначения компонентов крови // Здоровохранение. – 2007. – № 11. – С. 31–37

2. Жибурт Е.Б. Менеджмент крови пациента при критическом кровотечении и массивной трансфузии // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 71–77.
3. Жибурт Е.Б. О совершенствовании организации службы крови в Российской Федерации // Трансфузиология. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 82–91.
4. Жибурт Е.Б., Вергопуло А.А., Губанова М.Н. и др. Централизация и повышение эффективности работы службы крови субъекта Российской Федерации (на примере Ставропольского края) // Здравоохранение. – 2008. – № 5. – С. 39–44.
5. Жибурт Е.Б., Тазаев В.Н., Голосова С.А. Объективизация управления запасами гемокомпонентов // Менеджер здравоохранения. – 2004. – № 12. – С. 50–54
6. Султанбаев У.С., Аюпова Р.Ф., Салихова А.К. и др. Совершенствование службы крови Республики Башкортостан // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 103–104.
7. Жибурт Е.Б. Бенчмаркинг заготовки и переливания крови. – М.: Издание Российской академии естественных наук, 2009. – 364 с.

Поступила 04.11.2016

### Сведения об авторах

**Хальзов Константин Васильевич**, канд. мед. наук, главный трансфузиолог Сибирского федерального округа, главный трансфузиолог Новосибирской области, главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирский клинический центр крови”.  
Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

**Моор Юлия Владимировна**, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирский клинический центр крови”.  
Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО “Новосибирский государственный медицинский университет” Минздрава России, заслуженный врач РФ.

Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Гребенюк Анастасия Александровна**, врач-трансфузиолог отделения организации трансфузиологической помощи государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирский клинический центр крови”.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

**Иванчей Ольга Сергеевна**, канд. мед. наук, заведующая отделением организации трансфузиологической помощи государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области “Новосибирский клинический центр крови”.

Адрес: 630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича, 2/1.  
E-mail: nbb@nso.ru.

# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616.21 (092)

## ЛОСЕВА МАРИЯ ИЛЬИНИЧНА – СОЗДАТЕЛЬ НОВОСИБИРСКОЙ ШКОЛЫ ГЕМАТОЛОГОВ

Т.И. Поспелова<sup>1</sup>, И.Б. Ковынев<sup>1</sup>, Л.А. Шпагина<sup>1</sup>, Г.С. Солдатова<sup>2</sup>, Л.Ю. Зюбина<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России<sup>2</sup>ФГАОУ ВО "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет"

E-mail: post\_gem@mail.ru

## LOSEVA MARIA ILINICHNA – FOUNDER OF THE NOVOSIBIRSK SCHOOL OF HEMATOLOGISTS

T.I. Pospelova<sup>1</sup>, I.B. Kovynev<sup>1</sup>, L.A. Shpagina<sup>1</sup>, G.S. Soldatova<sup>2</sup>, L.Yu. Zyubina<sup>1</sup><sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University<sup>2</sup>Novosibirsk State University

Представлены основные вехи профессиональной биографии Лосевой Марии Ильиничны – известного терапевта, гематолога, организатора здравоохранения, выпускницы Новосибирского государственного медицинского института.

**Ключевые слова:** М.И. Лосева, биография, отечественная гематология, Новосибирский государственный медицинский институт.

The main milestones of the professional biography of Loseva Maria Ilinichny – a famous therapist, hematologist, organizer of public health, graduate of the Novosibirsk State Medical Institute – are presented.

**Key words:** M.I. Loseva, biography, domestic hematology, Novosibirsk State Medical Institute.

Лосева Мария Ильинична (15.12.1929–24.12.2006) – видный российский терапевт, организатор здравоохранения, основатель известной научной школы гематологов [2, 8, 9, 17].

Сухие биографические факты свидетельствуют о том, что она родилась 15 декабря 1929 г. в городе Ленинск-Кузнецкий Кемеровской области. В 1954 г. окончила с отличием Новосибирский государственный медицинский институт (НГМИ), затем клиническую ординатуру на кафедре госпитальной терапии у профессора Аристарха Александровича Демина и с 1958 по 1963 гг. заведовала терапевтическим отделением больниц № 20, № 30, гематологическим отделением ОКБ города Новосибирска.

В 1962 г. М.И. Лосева защитила кандидатскую диссертацию на тему "Сравнительная оценка цитологических методов диагностики рака желудка" С 1963 по 1970 гг. работала ассистентом, а с 1968 г. – доцентом кафедры госпитальной терапии лечебного факультета НГМИ.

В 1974 г. М.И. Лосева защитила диссертацию "Клинико-морфологические и биохимические аспекты опухолевой прогрессии в патогенезе лимфогранулематоза" на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В том же году ей было присвоено ученое звание профессора. С 1971 по 2000 гг. Мария Ильинична заведовала кафедрой госпитальной терапии с курсом профессиональной патологии педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского института. В 1980–1988 гг. работала проректором по научной работе названного института. С 1980 по 1999 гг. – председатель докторского диссертационного совета по внутренним болезням и кардиологии. С 2001 г. – профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии НГМИ. В течение многих лет Мария Ильинична являлась членом Российского общества гематологов, Европейской ассоциации гематологов, заместителем председателя общества терапевтов Новосибирской области, членом общего собрания СО





Лосева Мария Ильинична

РАМН, главным гематологом г. Новосибирска, председателем областного научного общества врачей-гематологов [8, 9].

Научные интересы Марии Ильиничны Лосевой формировались под влиянием выдающегося ученого-интерниста, члена-корреспондента АМН, профессора А.А. Демина, профессоров Г.Д. Залесского, В.П. Казначеева, М.Я. Субботина. Большую роль в этом также сыграла встреча с одним из основоположников отечественной гематологии, академиком АМН И.А. Кассирским и его учеником – академиком А.И. Воробьевым, который в последующем, вместе с профессором А.А. Деминым, стал научным консультантом при выполнении докторской диссертации М.И. Лосевой.

Коллеги и ученики Марии Ильиничны всегда отмечали ее глубокие знания в различных областях медицины, природную одаренность и мудрость, интуицию, основанную на глубоких знаниях, силу личности, твердый характер, а также воплощение чувства долга и порядочности. Ее вклад в развитие терапии и, конечно, гематологии огромен. Будучи высоко эрудированным интернистом, она много лет являлась куратором терапевтической службы МКБ № 2 г. Новосибирска. Однако делом всей ее жизни, ее любовью была гематология. В 2001 г., когда по приказу ректора НГМИ профессора А.В. Ефремова была организована кафедра гематологии и трансфузиологии, перед Марией Ильиничной встала проблема выбора: остаться на прежнем месте работы или перейти на вновь созданную кафедру, она сразу сделала выбор в пользу гематологии. Восприняв идеологию своего Учителя, профессора Аристарха Александровича Демина, М.И. Лосева, по сути, создала гематологическую службу города Новосибирска, включающую разветвленную структуру: стационар – поликлиника – межрайонные гематологи – участковые терапевты [12]. При ее непосредственном участии были

созданы городское гематологическое отделение, Городской гематологический центр

М.И. Лосева была замечательным врачом – знающим, чутким, великолепно владеющим методикой расспроса (сбора анамнеза), непосредственного обследования больного, обладающим самой совершенной логикой врачебного мышления. Пациент у нее всегда стоял на первом месте. Она могла, не считаясь со временем, приехать в клинику в выходной день, чтобы посмотреть пациента, если его состояние внушало опасения.

Многие выпускники Новосибирского государственного медицинского университета с огромным уважением вспоминают практические занятия, лекции, клинические разборы профессора, заслуженного деятеля науки РФ Марии Ильиничны Лосевой. Более всего в этом отношении повезло ее непосредственным ученикам, которые получили возможность многие годы непосредственно работать и общаться с Учителем. Она уделяла много внимания вопросам преподавания, методической работе, воспитанию молодежи. Мария Ильинична считала, что молодой человек должен быть увлечен своей работой, а роль старших коллег в процессе обучения – не только в передаче профессионального опыта и навыков, но и в способности “зажечь” их своим отношением к делу, без чего невозможно овладеть мастерством врачевания. Ее ученики хорошо помнят и блеск глаз, и убедительные аргументы Учителя на клинических разборах. Лекции М.И. Лосевой являлись не только прекрасной школой клинического мышления, но и примером соблюдения всех деонтологических принципов. Все годы на кафедре в кружке занимались студенты, которые были увлечены гематологией. Некоторые потом пришли в интернатуру или клиническую ординатуру, многие продолжили обучение в аспирантуре, защитили кандидатские диссертации и продолжают научную работу, с огромным теплом и уважением вспоминая Марию Ильиничну.

В научном плане именно проблемы гематологии интересовали Марию Ильиничну на протяжении всего творческого пути и активно разрабатывались ею и ее учениками. Достаточно указать выполненные крупные эпидемиологические и клинические исследования, посвященные проблеме железодефицитных анемий [1, 3]; работы по иммунологическим аспектам гемобластозов [4, 16] и опухолевой прогрессии [5, 11]; проблеме отдаленных последствий химиолучевой терапии и реабилитации больных гемобластомами [6, 7, 10, 14]. М.И. Лосевой сформулирована концепция клеточно-мембранных механизмов развития патологии внутренних органов при гемобластозах [6, 7], анемиях [1, 13], профессиональных заболеваний [1, 15]. Все исследования, выполненные под руководством Марии Ильиничны, отличаются глубиной, практической направленностью и являются серьезным вкладом в медицинскую науку, что ставит профессора М.И. Лосеву в ряд крупных отечественных гематологов.

М.И. Лосева автор более 500 научных работ, в том числе 3 монографий: “Печень при гемобластозах”, “Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластозов”, “Висцеральные поражения при железодефицитных состояниях (патогенез, клиника, диагностика и лечение)” [1, 6, 7]; 4 монотематических сборников научных

работ. Она имела 6 авторских свидетельств на изобретения, 1 патент, методические рекомендации МЗ РФ. За годы работы ею было подготовлено 12 докторов и 32 кандидата медицинских наук. Мария Ильинична Лосева – основатель новосибирской школы гематологов, медицинских экологов и профпатологов, представители которой сегодня работают во многих городах Сибири, а также возглавляют самостоятельные кафедры в Новосибирском государственном медицинском университете и Тюменской медицинской академии. На кафедре терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ есть и сегодня стенд, посвященный дорогому Учителю. Ее фотографии и подписи к ним часто смотрят и читают пациенты, а те, кто знал Марию Ильиничну лично, был обязан ей жизнью в прямом смысле этого слова, не один раз оставляли у этого стенда цветы.

М.И. Лосевой было присвоено звание Почетный профессор Новосибирского государственного медицинского университета. Она заслуженный деятель науки (2000). В Новосибирском филиале издательства «Наука» вышла книга «Путь милосердия длиною в жизнь», посвященная Марии Ильиничне Лосевой (2014). В память о М.И. Лосевой была установлена мемориальная памятная доска на фасаде здания Новосибирской городской клинической больницы № 2 по ул. Ползунова 21.

## Литература

- Ефремов А.В., Лосева М.И., Зюбина Л.Ю. и др. Висцеральные поражения при железодефицитных состояниях (патогенез, клиника, диагностика и лечение). – Новосибирск, 2005. – 335 с.
- Ефремов А.В., Новиков В.Д., Евстропов А.Н. Ученые Новосибирского медицинского института в XX веке. – Новосибирск: Издательство НГМА, 2001. – 265 с.
- Зюбина Л.Ю., Шпагина Л.А., Лосева М.И. и др. Клинико-функциональное состояние желудка и печени в условиях хронической сидеропении // Бюллетень СО РАМН. – 2009. – Т. 29, № 3. – С. 56–63.
- Ковынев И.Б., Лосева М.И., Поспелова Т.И. и др. Особенности иммуноморфологической характеристики лимфобластных неходжкинских лимфом // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 15–21.
- Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А. и др. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского Федерального округа // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – Т. 26, № 4. – С. 175–181.
- Лосева М.И., Поспелова Т.И. Печень при гемобластозах: научное издание. – Новосибирск, 1999. – 414 с.
- Лосева М.И., Поспелова Т.И., Солдатова Г.С. и др. Отдаленные последствия противоопухолевой терапии гемобластов, научное издание. – Новосибирск, 2005. – 364 с.
- Новосибирский государственный медицинский университет (1935–2010): Время и люди – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2010. – 336 с.
- Новосибирский государственный медицинский университет (1935–2015): Время и люди: сохраняя традиции и создавая настоящее, стремимся в будущее! – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ, 2015. – 544 с.
- Поспелова Т.И., Коптев В.Д., Волкова И.И. и др. Состояние портального кровотока у больных гемобластомами в сочетании с хроническими гепатитами // Клиническая медицина. – 2008. – Т. 86, № 4. – С. 55–58.
- Поспелова Т.И., Лосева М.И., Ковынев И.Б. и др. Основы опухолевой прогрессии гемобластов // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Т. 24, № 2. – С. 71–73
- Поспелова Т.И., Лосева М.И., Нечунаева И.Н. и др. Современная модель организации специализированной гематологической помощи // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 6. – С. 5–12.
- Поспелова Т.И., Лямкина А.С., Ковынев И.Б. и др. Клиническое значение и патогенез анемического синдрома у больных неходжкинскими лимфомами // Гематология и трансфузиология. – 2007. – Т. 52, № 5. – С. 10–14.
- Солдатова Г.С., Лосева М.И., Агеева Т.А. и др. Патогенетические механизмы поражения кишечника при гемобластозах после противоопухолевой терапии // Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина. – 2008. – Т. 6, № 3. – С. 50–58.
- Трегьяков С.В., Шпагина Л.А., Лосева М.И. Особенности структурно-функционального состояния сердца у больных хронической интоксикацией органическими растворителями // Медицина труда и промышленная экология. – 2004. – № 8. – С. 6–13.
- Sennikov S.V., Injelevskaya T.V., Krysov S.V. et al. Production of hemo- and immunoregulatory cytokines by erythroblast antigen<sup>+</sup> and glycoprotein A<sup>+</sup> cells from human bone marrow // BMC Cell Biology. – 2004. – Vol. 5. – P. 39.
- Гематологический центр. История [Электронный ресурс]. – URL: <http://sibhematology.ru/center/history.html> (дата обращения 13.06.2017).

Поступила 14.06.2017

## Сведения об авторах

**Поспелова Татьяна Ивановна**, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ, главный гематолог МЗ НСО, Сибирского федерального округа, руководитель Городского гематологического центра.  
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: post\_gem@mail.ru.

**Ковынев Игорь Борисович**, докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ НГМУ.  
Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.  
E-mail: kovin\_gem@mail.ru.

**Шпагина Любовь Анатольевна**, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета НГМУ, главный врач ГБУЗ НСО «ТКБ № 2».  
Адрес: 630091, Красный проспект, 52.  
E-mail: mkb-2@yandex.ru.

**Солдатова Галина Сергеевна**, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней медицинского факультета НГУ, заместитель главного врача по поликлиническому отделению ЦКБ СО РАН.  
Адрес: 630090, г. Новосибирск, Пирогова, 2.  
E-mail: soldatova@mail.ru.

**Зюбина Лариса Юрьевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета НГМУ.  
Адрес: 630091, Красный проспект, 52.  
E-mail: zybinalarisa@ngs.ru.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

### Авторские права и ответственность

Настоящие Правила разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации.

Автор(ы), направляя статью в редакцию, поручает редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном виде и в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Авторами.

### Условия публикации статьи

1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях договор расторгается и статья снимается с публикации (все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»). Соблюдение норм научной этики является обязательным требованием для всех авторов.
2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы; соответствовать правилам оформления.
3. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется электронная версия материалов и 1 экземпляр статьи в машинописном виде. Текст должен быть вычитан и подписан автором, который несет ответственность за научно-теоретический уровень публикуемого материала.
4. Прием статей в очередной номер журнала заканчивается за 1,5 месяца до его выхода.

### Технические требования к оформлению статьи

#### 1. Текст

- Статья должна быть набрана в формате doc или rtf и представлена в редакцию в виде файла, а также в печатном виде.
- Название файла (папки) должно содержать Ф.И.О. автора и название статьи.
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 10–12 страниц, заметок из практики – 4–5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц, формата А4, включая иллюстрации. Нумерация страниц обязательна.
- Текст должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт

– «Times New Roman», размер шрифта – 14, цвет-автомат (черный), масштаб – 100%, смещение и кернинг отсутствуют, анимация не используется.

- Параметры страницы: все поля – по 2 см со всех сторон, выравнивание по ширине страницы.
  - При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения (аббревиатуры) допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.
  - Структура статьи: 1) УДК; 2) название (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилия автора (авторов); 4) место работы автора (авторов) с указанием города. Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке. Далее через 2 межстрочных интервала излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 10–12 слов или словосочетаний) на русском языке. Ниже (через 2 межстрочных интервала) приводятся резюме и ключевые слова на английском языке. Далее через 2 интервала печатается основной текст статьи в соответствии с общепринятой структурой для публикаций данного направления.
  - Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы, Литература. Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. В разделе «Материал и методы» обязательно указание на неукоснительное соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных в процессе выполнения научной работы, а также наличие заполненного информированного согласия у всех пациентов, включенных в клинические исследования. В конце статьи в обязательном порядке размещается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и/или написании статьи. Если конфликта интересов нет, то следует указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».
- #### 2. Иллюстрации
- При наличии в статье таблиц, рисунков и формул в тексте должны содержаться ссылки на их нумерацию в круглых скобках.



- Таблицы должны иметь заголовки, расположенные над верхней границей, а каждый рисунок – подпись, указание авторства или источник заимствования.
- Таблиц должно быть не более 3–4. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и “шапку” таблицы. Каждая таблица печатается с номером и названием, которые выравниваются по левому краю.
- Все графические изображения (рисунки, графики, схемы, фотографии) именуется как рисунки и имеют сквозную нумерацию.
- Рисунки размещаются в рамках рабочего поля непосредственно в тексте статьи. Кроме того, рисунки, изготовленные в любом графическом редакторе, присылаются отдельным файлом в одном из графических форматов: GIF, JPEG, BMP, TIFF.
- Иллюстрации к статье должны быть даны с разрешением 300 dpi или 2000 x 3000 пикселей.
- Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь последовательную нумерацию и подрисуючную подпись.
- Таблицы и схемы должны быть хорошо читаемы. Максимальный размер рисунка, таблицы или схемы 170 x 240 мм.

### 3. Ссылки

- Подстраничные примечания не допускаются.
- Ссылки в тексте на цитируемую литературу даются в квадратных скобках. В конце статьи приводится библиографический список, оформленный по ГОСТу 7.0.5.2008 (<http://protect.gost.ru/>), сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3] в соответствии с нумерацией в списке литературы. Рекомендуется цитировать в оригинальных статьях не более 15, а в обзорах – 60 источников.

Примеры оформления литературы:

*Статьи:*

Идов Э.М., Белов В.А., Кальной П.С. Современное состояние проблемы реконструктивных операций на митральном клапане у пациентов с патологией соединительной ткани (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 28–31.

Ahmad R.M., Gilinov A.M., Mc Carthy P.M. et al. Annular geometry and motion in human ischemic mitral regurgitation. Novel assessment with three-dimensional echocardiography and computer reconstruction // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78. – No 6. – P. 2063–2068.

*Монографии:*

Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

Jenkins C.D. Psychosocial and behavioral factors. – Philadelphia: Saunders, 1983. – 87 p.

*Материалы конференций:*

Шмелева В.М., Гуржий А.А., Рыбакова Л.П. Оксидантный "стресс" – основа эндотелиальной дисфункции

при гипергомоцистеинемии // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: сб. матер. III Всерос. науч. конф. – М., 2007. – С. 262–263.

*Авторефераты диссертаций:*

Шахнович П.Г. Связь маркеров внутриклеточных инфекций с функцией эндотелия и факторами сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.

*Электронный ресурс:*

Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age Standardization Of Rates: A New Who Standard [Electronic resource] // GPE Discussion Paper Series. – URL: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (дата обращения 09.06.2013).

### 4. Сведения об авторах (на русском и английском языках)

- Фамилия, имя, отчество.
- Ученая степень.
- Ученое звание.
- Место учебы, работы (полностью).
- Должность.
- Полный почтовый служебный адрес и E-mail.
- Номер служебного телефона (не публикуется).
- E-mail.

Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно сотовый), адрес электронной почты.

Последняя страница машинописного экземпляра статьи собственноручно подписывается всеми авторами. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и перевод своей статьи редакции; подтверждает, что материал не публиковался в других изданиях; а также гарантирует соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных, которые были включены в исследование.

### Порядок представления и рецензирования рукописей

1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации.
2. Авторы в течение 7 дней получают уведомление о получении статьи. В случае невыполнения требований статья может быть возвращена на доработку.
3. Редакционная коллегия и редакция обеспечивают рецензирование всех материалов, поступающих в "портфель" журнала, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.
4. Редколлегия оставляет за собой право отклонить статью или вернуть ее на доработку. Если статья не удовлетворяет требованиям (по тематике, научному

уровню, новизне, глубине исследования, а также формальной стороне), автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

5. Автору отправляется уведомление как в случае положительной, так и в случае отрицательной рецензии.
6. Доработанный вариант статьи направляется рецензенту на повторное рецензирование.
7. Редакция оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.
8. Взгляды автора и редколлегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.
9. Рецензирование статей осуществляется бесплатно. Плата с авторов взимается только за редакционно-полиграфические услуги. Все статьи размещаются в открытом доступе.
10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной статьи.
11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.
12. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет, вместе с оригиналами статей.
13. Рукописи статей и магнитные носители авторам не возвращаются.
14. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.
15. Публикация статей осуществляется в соответствии с заключенными с авторами договорами.

#### Авторская этика

1. Отделять оригинальные данные и гипотезы от данных и гипотез других авторов, а также ваших собственных ранее опубликованных данных. Пользоваться ссылками. При свободном цитировании и пересказе своими словами ссылаться на источник. При дослов-

ном цитировании текста заключать его в кавычки, иначе он будет расцениваться как плагиат.

2. Редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи, если в ней превышен допустимый порог цитирования (в том числе и самоцитирования) – свыше 20% от общего объема материала, а также при нарушении авторских прав других авторов.

#### Условия публикации статей в Сибирском медицинском журнале

Публикации в журнале со 2-го полугодия 2010 г. платные, стоимость одной страницы рукописи статьи – 200 рублей. В случае положительного решения о принятии статьи в печать автору высылается квитанция на оплату. При поступлении денег статья включается в ближайший номер журнала. Бесплатно публикуются только статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы. Взнос за публикацию статьи перечисляется на счет НИИ кардиологии.

При оплате указываются Ф.И.О., цель платежа.

Платежные реквизиты НИИ кардиологии  
ИНН 7019011979  
КПП 701745006  
р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК  
г. ТОМСК  
к/с отсутствует  
Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)  
БИК 046902001  
ОКПО 01895186690002  
ОКВЭД 73.10  
ОГРН 1027000861568  
ОКТМО 69701000  
КБК 0000000000000000180 (целевой взнос для публикации статьи в журнале "Сибирский медицинский журнал")

#### СТАТЬИ АСПИРАНТОВ ПУБЛИКУЮТСЯ БЕСПЛАТНО

Журнал "Сибирский медицинский журнал" включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий (29.12.2015), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Отрасль науки: 14.00.00 – Медицинские науки) по следующим специальностям:

- 14.01.00 – клиническая медицина;
- 14.02.00 – профилактическая медицина;
- 14.03.00 – медико-биологические науки;
- 14.04.00 – фармацевтические науки.

Помимо указанных специальностей традиционно публикуются статьи и по истории медицины, учитывая историческое прошлое журнала, который был основан в 1922 году и являлся одним из первых научно-практических медицинских изданий на территории Сибири и Дальнего Востока.





Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232  
Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны  
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

**На первой странице обложки** помещен портрет Заслуженного деятеля науки РФ, Почетного профессора НГМУ, заведующей кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета НГМА (1971–2000 гг.), проректора по научной работе НГМИ (1980–1988 гг.), главного гематолога г. Новосибирска, основателя Новосибирской школы гематологов **Марии Ильиничны Лосевой** (1929–2006 гг.).

При перепечатке материалов из Сибирского медицинского журнала ссылка на источник обязательна.  
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.  
Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

**Оригинал-макет выполнен Издательством “STT”**

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина 15<sup>б</sup>-1  
Тел.: (3822) 421-455  
E-mail: stt@sttonline.com

Формат 60x90/8. Тираж 500 экз.  
Отпечатано с электронного файла.  
Бумага SvetoCору. Гарнитура GaramondNarrowC.  
**Отпечатано:** Издательство “STT” и полиграфические партнеры,  
г. Томск, 634028, пр. Ленина 15<sup>б</sup>-1. Заказ № 602.