doi: 10.17116/terarkh201789143-48

© Коллектив авторов, 2017

Количество ранних предшественников кроветворения CD34+ в костном мозге у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Е.И. ДОРОХИНА, А.У. МАГОМЕДОВА, И.В. ГАЛЬЦЕВА, В.Н. ДВИРНЫК, С.А. ГЛИНКИНА, С.М. КУЛИКОВ, С.К. КРАВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка количества ранних предшественников кроветворения в костном мозге (КМ) больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ) в отдаленном периоде после высокодозной химиотерапии (ВДХТ) по программе mNHL-BFM-90.

Материалы и методы. Проанализированы результаты иммунофенотипического и гистологического исследований КМ 40 больных ДВККЛ, которым выполнена ВДХТ по программе mNHL-BFM-90 в ГНЦ МЗ РФ в период с 2002 по 2009 г., медиана возраста 57 лет. Группу сравнения составили 19 пациентов, которым проведена терапия по программе CHOP/R-CHOP в ГНЦ МЗ РФ в тот же период, медиана возраста 70 лет. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Анализировали результаты исследования КМ до начала ВДХТ и через 5—10 лет после окончания лечения. При иммунофенотипическом исследовании определяли количество ранних предшественников кроветворения CD34+. При гистологическом исследовании определяли клеточность КМ, величину эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, их соотношение, наличие признаков дисплазии, а также вторичные изменения стромы. В качестве проявлений отдаленной миелотоксичности оценивали впервые выявленные признаки токсического поражения КМ.

Результаты. У больных ДВККЛ после высокодозной терапии по программе mNHL-BFM-90 при сроке наблюдения от 5 до 10 лет после окончания химиотерапии выявлено снижение количества ранних предшественников кроветворения CD34+ в КМ в 31 (78%) случае, в отличие от 8 (42%) больных после терапии CHOP/R-CHOP-21 (p=0,005). Миелопоэз со сниженным количеством клеток CD34+ характеризовался гипоклеточностью у 8 (26%; p=0,07), сужением мегакариоцитарного ростка у 14 (45%; p=0,006), эритроидного у 7 (23%; p=0,01) и гранулоцитарного у 8 (26%; p=0,92), выраженными вторичными изменениями стромы у 15 (48%; p=0,03), тромбоцитопенией I степени у 13 (42%; p=0,02) больных.

Заключение. Доказано уменьшение количества ранних предшественников кроветворения CD34+ в КМ у больных ДВККЛ в отдаленном периоде после ВДХТ. Показана зависимость снижения количества ранних предшественников кроветворения CD34+ в КМ в отдаленном периоде наблюдений от наличия выраженных вторичных изменений стромы КМ (p=0,02). Статистически значимой зависимости уменьшения количества клеток CD34+ от возраста моложе или старше 60 лет, срока после окончания химиотерапии, пола, наличия специфического поражения КМ не выявлено.

Ключевые слова: миелотоксичность, высокодозная химиотерапия, mNHL-BFM-90, CD34+, ДВККЛ.

Numbers of early CD34+ progenitors of bone marrow hematopoiesis in patients with diffuse large B-cell lymphoma

E.I. DOROKHINA, A.U. MAGOMEDOVA, I.V. GALTSEVA, V.N. DVIRNYK, S.A. GLINKINA, S.M. KULIKOV, S.K. KRAVCHENKO

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To estimate the number of early progenitors of bone marrow (BM) hematopoiesis in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in the late period after high-dose chemotherapy (HDCT) according to the mNHL-BFM-90 program.

Subjects and methods. The investigators analyzed the results of BM immunophenotypic and histological studies in 40 patients (median age, 57 years) with DLBCL who received HDCT according to the mNHL-BFM-90 program at the Hematology Research Center (HRC), Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF), in the period 2002 to 2009. A comparison group consisted of 19 patients (median age, 70 years) treated according to the CHOP/R-CHOP program at HRC, MHRF, in the same period. The median follow-up period was 6 years. The results of BM examination were analyzed before and 5—10 years after the end of HDCT. Immunophenotypic study determined the number of early CD34+ hematopoietic progenitors. BM cellularity, the size of erythroid, granulocytic and megakaryocytic lineages, their ratio, the presence of dysplasia signs, and secondary stromal changes were histologically determined. The BM toxic injury signs found for the first time were evaluated as manifestations of late myelotoxicity.

Results. At 5-to-10-year follow-ups after the end of HDCT according to the mNHL-BFM-90 program, the patients showed a smaller number of early CD34+ progenitors of BM hematopoiesis in 31 (78%) cases than those treated according to the CHOP/R-CHOP-21 program (n=8 (2%)) (p=0.005). Myelopoiesis with decreased CD34+ cell count was characterized by hypocellularity in 8 (26%) patients (p=0.07), the narrowing of megakaryocytic lineage in 14 (45%) (p=0.006), erythroid one in 7 (23%) (p=0.01), and granulocytic one in 8 (26%) (p=0.92), pronounced secondary stromal changes in 15 (48%) (p=0.03), and grade 1 thrombocytopenia in 13 (42%); p=0.02).

Conclusion. There is evidence that the number of early CD34+ progenitors of BM hematopoiesis decreased in patients with DLBCL in the late period after HDCT. The investigation shows the relationship of the reduction in the number of early CD34+ progenitors of BM hematopoiesis in the late follow-up period to the presence of pronounced secondary changes in the BM stroma (p=0.02). There was no statistically significant relationship of the decreased number of CD34+ cells to the age younger or older than 60 years, to the period after the end of chemotherapy, to gender or presence of specific BM injury.

Keywords: myelotoxicity, high-dose chemotherapy, mNHL-BFM-90, CD34+, diffuse large B-cell lymphoma.

ВДХТ — высокодозная химиотерапия
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
КМ — костный мозг
МПИ — Международный прогностический индекс
СК — стволовые клетки
СКК — стволовые кроветворные клетки
ХТ — химиотерапия

Диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) составляет 40% всех неходжкинских лимфом у взрослых и является наиболее часто встречающейся из них.

Применение считающейся в настоящее время стандартной программы терапии больных ДВККЛ — CHOP/R-CHOP-21 в общей группе пациентов, по данным ГНЦ МЗ РФ и данным литературы, позволяет достичь общей десятилетней выживаемости не более 50% [1—3], поэтому применение ее целесообразно только в прогностически благоприятной группе больных. Однако даже у больных с благоприятным прогнозом применение режимов R-CHOP- и R-CHOP-подобных не позволяет достичь бессобытийной шестилетней выживаемости больше 75% [4].

Одна из причин неудач в лечении больных ДВККЛ — рецидивы заболевания, которые, как правило, являются некурабельными. Частота рецидивов на стандартной химиотерапии (ХТ) составляет от 10 до 70% в зависимости от отсутствия или наличия факторов неблагоприятного прогноза (согласно Международному прогностическому индексу — МПИ) [4, 5]. Поэтому достижение полной ремиссии при лечении больных ДВККЛ прогностически неблагоприятной группы, предотвращение развития рецидивов заболевания в настоящее время связывают с интенсификацией ХТ первой линии.

В ГНЦ МЗ РФ с 2002 г. для этой группы больных применяется программа mNHL-BFM-90, которая позволила достичь в неблагоприятной прогностической группе общей выживаемости 65%, безрецидивной — 86% [2]. Однако выживаемость не является единственным критерием эффективности нового метода лечения. В онкогематологии большое значение также уделяется качеству жизни пациентов после перенесенной терапии, которое напрямую связано с ее отдаленной токсичностью.

Максимальный спектр токсических осложнений высокодозной ХТ (ВДХТ) обусловлен ее миелотоксичностью. Способность костного мозга (КМ) выдерживать цитотоксическое воздействие напрямую зависит от резервов КМ и количества функционально активных стволовых кроветворных клеток — СКК [6, 7]. Следует отметить, что физиологически у здорового человека поддерживается постоянное функционирование небольшого количества стволовых клеток — СК (около 1%), которое может меняться в ответ на химиотерапевтическое воздействие или на воздействие колониестимулирующих факторов роста во время мобилизации для сбора и последующей трансплантации СКК [8]. Известно также, что ранние некоммитированные клетки—предшественницы кроветворения имеют неограниченный потенциал для репликации и возможной трансформации в зрелые коммитированные клетки [9—12].

Группа СК весьма гетерогенна, при своей морфологической идентичности они обладают функциональной уникальностью, т.е. способны образовывать более высоко дифференцированные клетки, которые следуют определенной линии гемопоэза [9]. Относительно небольшая популяция СК способна эффективно обеспечивать все потребности системы кроветворения [9, 11].

Как показал H. Snoeck [13], характерной особенностью функционирования СК является снижение их репликативной способности с возрастом. Активность СК регулируется различными гормонами и цитокинами, которые влияют на микроокружение и поддерживают необходимое постоянное соотношение различных типов клеток, циркулирующих в периферической крови [14, 15].

Дисфункция КМ, развивающаяся в связи с противоопухолевым лечением, имеет различные механизмы развития: прямое повреждение и истощение СК со снижением их репопулирующей и самообновляющей способности, структурное и функциональное повреждение стромы и микроциркуляции, нарушение функции других регуляторных клеток, повреждение или дефект СК, связанный с основным заболеванием [6, 16].

По данным E. O´Flaherty и соавт. [17], следствием стромальных нарушений также является затруднение в поддержании репопуляции клеток $CD34^+$, что может способствовать сокращению плацдарма кроветворения и сохранению гипоклеточности КМ в отдаленном периоде.

Механизм развития отдаленных миелотоксических осложнений связан с повторяющимся химиотерапевтическим воздействием [18, 19]. Циклическое использование цитостатиков в течение продолжительного времени приводит к подавлению КМ в тот момент, когда еще не произошло его функциональное восстановление после предыдущего воздействия [20]. Это постоянное подавление гемопоэтической способности приводит к развитию хронического гипопластического состояния КМ, ассоциированного с персистирующей панцитопенией [19, 21].

Отдаленная миелотоксичность ВДХТ, применяемой для лечения взрослых больных ДВККЛ с неблагоприятным прогнозом, ее влияние на ранние предшественники кроветворения не изучены, в связи с чем инициировано данное исследование, целью которого являлась оценка количества ранних предшественников кроветворения в КМ у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Сведения об авторах:

Магомедова Аминат Умарасхабовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отд-ния химиотерапии гемобластозов

Гальцева Ирина Владимировна — к.м.н., зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга

Двирныk Валентина Николаевна — к.м.н., зав. научно-клинической лаб. клинико-лабораторной диагностики

Глинкина Светлана Александровна — врач-патологоанатом отд-ния патологической анатомии

Куликов Сергей Михайлович — к.т.н., рук. информационно-аналитического отд.

Кравченко Сергей Кириллович — к.м.н., зав. научно-клиническим отд-нием химиотерапии гемобластозов

Контактная информация:

Дорохина Елена Игоревна — н.с. научно-клинического отд-ния химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром; тел.: +7(905)714-7144; e-mail: dorohina.ei@mail.ru

в отдаленном периоде после ВДХТ по программе mNHL-BFM-90.

Материалы и методы

В исследование включены все дожившие и согласившиеся принять участие больные ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза из тех 86, которые пролечены по программе mNHL-BFM-90 [22] с 2002 по 2009 г. в ГНЦ МЗ РФ. Из доживших 30 умерли: 4 (4,6%) от различных осложнений во время лечения, 24 (20,6%) от рецидива и прогрессирования заболевания, 2 (1,7%) от других, не связанных с заболеванием причин. Отказались от лабораторного и инструментального обследования в связи с нежеланием выполнять трепанобиопсию, обязательную в данном исследовании, 12 больных, с 4 не удалось связаться (последние сведения от 2011 г.). Таким образом, в исследование включены 40 больных.

Группу ВДХТ составили 20 мужчин и 20 женщин в возрасте от 31 года до 76 лет, медиана возраста на момент обследования 57 лет, медиана срока наблюдения после окончания терапии 6 лет. I стадия заболевания диагностирована у 2 (5%), II — у 9 (23%), III — у 6 (15%), IV — у 23 (58%) пациентов. МПИ 0—1 — у 9 (23%), 2—3 — у 16 (40%), 4—5 — у 15 (38%) пациентов. Поражение КМ исходно отмечалось у 6 (15%) больных.

С целью сопоставления результатов воздействия ВДХТ по протоколу m-NHL-BFM-90 на ранние предшественники кроветворения в исследование введена группа сравнения, которую составили 19 больных ДВККЛ после терапии по программам CHOP/R-CHOP-21 в ГНЦ в тот же период, что и основная группа.

Таблица 1. **Характеристика обследованных больных**

Параметр	mNHL-BFM-90	CHOP/R-CHOP	*p*
Всего больных в группе	40	19	—
Возраст, годы	57 (31—76)	70 (39—80)	0,006
Пол: м/ж	20 (50%)/20 (50%)	8 (42%)/11 (58%)	0,32
Срок после окончания терапии, годы	6 (5—10)	6 (5—11)	0,33
Стадия заболевания (по Ann Arbor):			
I	2 (5%)	8 (42%)	0,0026
II	9 (23%)	4 (21%)	
III	6 (15%)	3 (16%)	
IV	23 (58%)	4 (21%)	
МПИ:			
0—1	9 (23%)	10 (52%)	0,03
2—3	16 (40%)	5 (26%)	
4—5	15 (38%)	4 (21%)	
Поражение КМ исходно	6 (15%)	3 (16%)	0,7

Таблица 2. **Число больных ДВККЛ с цитопенией в отдаленном периоде после ВДХТ по программе mNHL-BFM-90**

Параметр	mNHL-BFM-90 (*n*=40)	CHOP/R-CHOP-21 (*n*=19)
Анемия	1 (2,5)	0
Лейкопения	2 (5)	1 (5)
Тромбоцитопения	18 (46)	1 (5)
Всего цитопений	21 (52,5)	2 (11)

Примечание. В скобках процент, здесь и в табл. 3,4 .

Таблица 3. **Число больных с уменьшенным количеством ранних предшественников кроветворения CD34+**

Параметр	mNHL-BFM-90 (n=40)	CHOP/R-CHOP (n=19)	*p*
Число больных с уменьшением количества клеток CD34+ относительно нормы	31 (78)	8 (42)	0,005
Количество клеток CD34+ (диапазон), %	0,024—1,624	0,264—1,863	—

Таблица 4. **Число больных с изменениями миелопоэза в отдаленном периоде в группах больных с уменьшением количества клеток CD34+**

Параметр	mNHL-BFM-90 (*n*=31)	CHOP/R-CHOP (*n*=8)	*p*
Гипоклеточность КМ	8 (26)	0	0,07
Сужение гранулоцитарного ростка	8 (26)	2 (25)	0,92
Сужение мегакариоцитарного ростка	14 (45)	0	0,006
Сужение эритроидного ростка	7 (23)	0	0,01
Тромбоцитопения	13 (42)	0	0,02
Анемия	1 (3)	0	0,6
Лейкопения	1 (3)	0	0,58
Выраженные, более 3 признаков, вторичные изменения стромы КМ	15 (48)	1 (12,5)	0,03

Группу сравнения составили больные после терапии CHOP/R-CHOP-21: 8 мужчин и 11 женщин в возрасте от 39 до 78 лет, медиана — 70 лет на момент обследования, медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. I стадия заболевания диагностирована у 8 (42%), II — у 4 (21%), III — у 3 (16%), IV — у 4 (21%) пациентов. МПИ 0—1 — у 10 (52%), 2—3 — у 5 (26%), 4—5 — у 4 (21%) пациентов. Поражение КМ исходно отмечалось у 3 (16%) больных. Сравнительная характеристика больных двух групп представлена в **табл. 1**.

При проведении сравнительного анализа состояния кроветворения до и в отдаленном периоде после окончания ХТ оценивали следующие показатели: количество гемоглобина, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в периферической крови.

С целью оценки количества ранних предшественников кроветворения в отдаленном периоде после перенесенной ВДХТ определяли содержание клеток CD34+ в пунктате КМ методом проточной цитофлуориметрии. Исследование проводили на проточном цитофлуориметре BD FACS Cantu II. Подсчет количества клеток CD34+ осуществляли на основании алгоритма ISHAGE-протокола. Нормальным считали количество клеток CD34+ в аспирате КМ равное 0,7—1,5% [22].

Для изучения особенностей миелопоэза у больных с измененным количеством ранних предшественников кроветворения CD34+ в отдаленном периоде наблюдений выполнен сравнительный анализ результатов гистологического исследования трепанобиоптатов КМ.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов определяли клеточность КМ, величину эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, их соотношение, нарушение созревания основных линий миелопоэза, признаки дисплазии эритроидного и мегакариоцитарного ростков (согласно

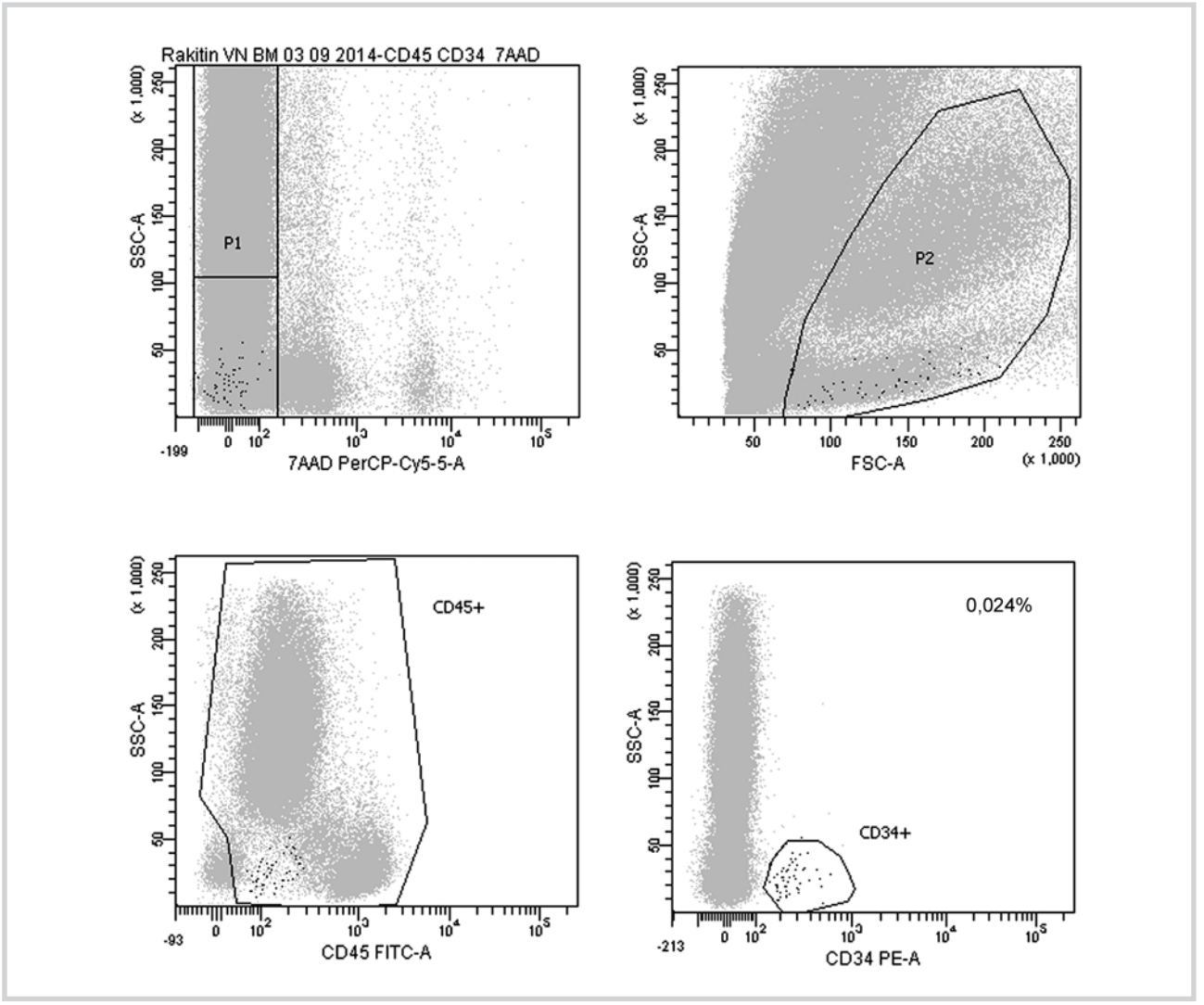

Рис. 1. **Результаты измерения популяции клеток CD34⁺ у больного** *P.B.H,* **76 лет, после ВДХТ по программе mNHL-BFM-90.**

критериям диагностики миелодиспластических синдромов в классификации ВОЗ 2008 г. [23]), их локализацию.

При оценке вторичных изменений стромы определяли перестройку структуры костных балок, очаговую резорбцию кости, отек, кровоизлияния в строму и расширение синусов, лимфоидную диффузную, интерстициальную и нодулярную инфильтрацию. Наличие 1—2 признаков вторичных изменений стромы условно считали умеренными. Наличие более 3 признаков считали выраженными вторичными изменениями стромы.

При статистической обработке данных применяли методы описательной статистики, стандартный частотный и дисперсный анализ. Использовали процедуры статистического пакета SAS v9.3. Пороговый уровень достоверности $p \leqslant 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Для оценки влияния ВДХТ на предшественники кроветворения учитывали наличие анемии, лейкопении и тромбоцитопении, выявленных в отдаленном периоде наблюдения. Данные представлены в **табл. 2**.

Из 40 больных основной группы цитопения в отдаленном периоде отмечалась у 21 (52,5%), у 18 (46%) из них — тромбоцитопения I степени по NCI-CTC с диапазоном значения (100—148)·10^9/л. Анемия I степени выявлена у 1 (2,5%) пациента, лейкопения I степени — у 2 (5%) пациентов. В группе сравнения цитопения выявлена у 2 (11%) больных: у 1 (5%) — лейкопения I степени, у другого (5%) — тромбоцитопения I степени. Поражение КМ исходно отмечалось у 6 (15%) больных основной группы и у 3 (16%) группы сравнения.

Всем пациентам основной и контрольной групп выполнено иммунофенотипическое исследование пунктата КМ с целью оценки химиотерапевтического воздействия на ранние предшественники кроветворения. Результаты представлены в **табл. 3**.

В группе mNHL-BFM-90 выявлено уменьшение числа клеток CD34⁺ у 31 (78%) пациента, что статистически значимо отличалось от группы сравнения, в которой уменьшение числа клеток CD34⁺ обнаружено у 8 (42%) пациентов (p=0,005). Диапазон значений числа клеток CD34⁺ в основной группе составил 0,024—1,624%, в группе сравнения — 0,264—1,863%. Пример результатов измерения популяции клеток CD34⁺ у больного после ВДХТ представлен на **рис. 1**, после стандартной ХТ — на **рис. 2**.

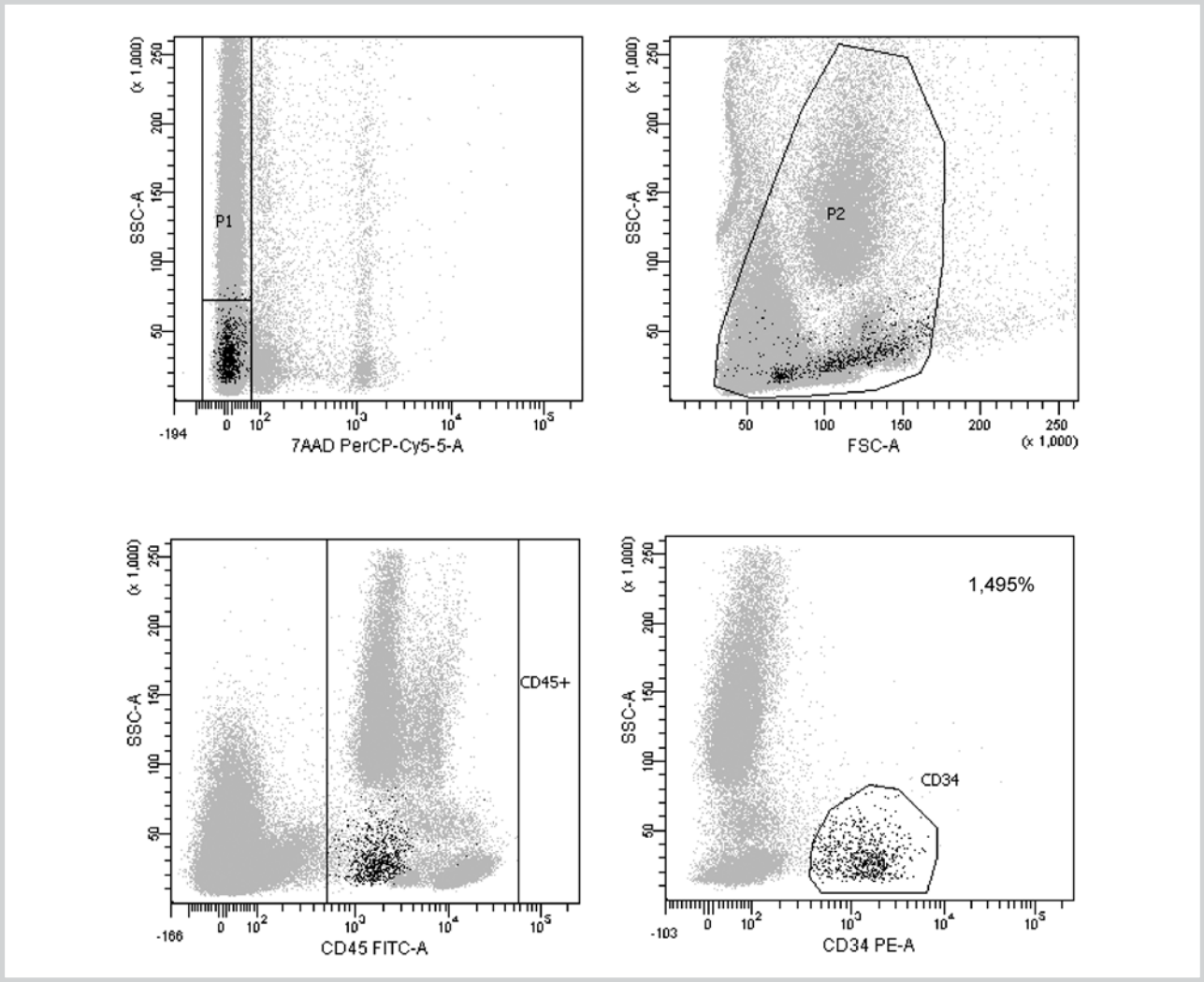

Рис. 2. **Результаты измерения популяции клеток CD34+ у больного *Е.И.М,* 75 лет после стандартной ХТ CHOP/R-CHOP-21.**

Выполнен анализ миелопоэза по данным гистологического исследования трепанобиоптатов в группах больных со сниженным числом клеток CD34+ после ВДХТ и терапии CHOP/R-CHOP-21. Результаты сравнительного анализа представлены в **табл. 4**.

У пациентов группы mNHL-BFM-90 уменьшение числа клеток CD34+ сопровождалось гипоклеточностью КМ у 8 (26%) больных, сужением ростков: гранулоцитарного у 18 (26%), мегакариоцитарного у 14 (45%), эритроидного у 7 (23%), выраженными вторичными изменениями стромы у 15 (48%) больных, а также тромбоцитопенией I стадии у 13 (42%) пациентов.

В группе пациентов после стандартной терапии уменьшение числа клеток CD34+ отмечалось у 8 (42%) больных. Их возраст составил 54—79 лет, медиана — 72 года.

Следует отметить, что у пациентов с уменьшением числа клеток CD34+ после стандартной терапии CHOP/R-CHOP-21 по данным гистологического исследования трепанобиоптатов полностью сохранены клеточность КМ и все ростки кроветворения, нет выраженных вторичных изменений стромы, а также цитопении в отличие от основной группы.

Отдаленные миелотоксические проявления и уменьшение количества ранних предшественников кроветворения у больных после ВДХТ, вероятно, обусловлено повторяющимся высокодозным химиотерапевтическим воздействием, при котором очередное введение препаратов происходит в тот момент, когда еще не произошло функциональное восстановление КМ после предыдущего воздействия. В результате в отдаленном периоде после окончания ХТ у больных наблюдаются выраженные изменения миелопоэза вследствие снижения числа и возможно функциональной способности ранних предшественников кроветворения.

В группе сравнения химиотерапевтическое воздействие в стандартных дозах не приводит к изменениям миелопоэза в отдаленном периоде. При этом выявленное уменьшение ранних предшественников кроветворения у небольшого числа больных, скорее всего, обусловлено возрастными изменениями.

Заключение

Доказано снижение числа ранних предшественников кроветворения CD34+ в отдаленном периоде наблюдений

у 31 (78%) больных ДВККЛ после ВДХТ по программе mNHL-BFM-90, в отличие от 8 (42%) больных после терапии CHOP/R-CHOP-21 (p=0,005). Выявлены особенности миелопоэза у больных с уменьшенным количеством ранних предшественников кроветворения $CD34^+$ в отдаленном периоде наблюдений после ВДХТ: гипоклеточность у 8 (26%; p=0,07), сужение мегакариоцитарного у 14 (45%, p=0,006), эритроидного у 7 (23%, p=0,06) и гранулоцитарного ростков у 8 (26%, p=0,92), выраженные вторичные изменения стромы у 15 (48%, p=0,03), тромбоцитопения I степени у 13 (42%) больных (p=0,02). Показана статистически значимая зависимость уменьшения числа ранних предшественников кроветворения $CD34^+$ в КМ в отдаленном периоде наблюдений от наличия выраженных вторичных изменений стромы КМ (p=0,02). Не отмечено корреляции выявленных изменений с наличием исходного специфического поражения КМ, возрастом (младше и старше 60 лет), сроком после окончания ХТ.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.А., Барях Е.А., Мангасарова Я.К., Воробьев А.И. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Тер. архив*. 2011;7:5-10.
2. Магомедова А.У. Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы и лечение: Дис. д-ра мед. наук. М.; 2008.
3. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Fermé C, Tilly H. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040-2045.
   doi:10.1182/blood-2010-03-276246
4. Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2011;12:1013-1022.
   doi:10.1016/s1470-2045(11)70235-2
5. Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina T, Fermé C, Casasnovas O, Thiéblemont C, Bosly A, Laurent G, Morschhauser F, Ghesquières H, Jardin F, Bologna S, Fruchart C, Corront B, Gabarre J, Bonnet C, Janvier M, Canioni D, Jais J, Salles G, Tilly H. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858-1867.
   doi:10.1016/s0140-6736 (11)61040-4
6. Neben S, Hellman S, Montgomery M, Ferrara J, Mauch P, Hemman S. Hematopoietic stem cell deficit of transplanted bone marrow previously exposed to cytotoxic agents. *Exp Hematol*. 1993;21(1):156-162.
7. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*. 1997;89(7):2233-2258.
8. Gordon MY. Physiology and function of the haemopoietic microenvironment. *Br J Haematol*. 1994;86(2):241-243.
9. Hays K. Physiology of normal bone marrow. *Semin Oncol Nurs*. 1990;6(1):3-8.
10. Parchment RE, Gordon M, Grieshaber CK, et al. Predicting hematological toxicity (myelosuppression) of cytotoxic drug therapy from in vitro tests. *Ann Oncol*. 1998;9(4):357-364.
11. Smith C. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. *Cancer Control*. 2003;10(1):9-16.
12. Travlos GS. Normal structure, function, and histology of the bone marrow. *Toxicol Pathol*. 2006;34 (5):548-565.132.
    doi:10.1080/01926230600939856
13. Snoeck HW. Aging of the hematopoietic system. *Curr Opin Hematol*. 2013;20(4):355-361.
    doi:10.1097/moh.0b013e3283623c77
14. Fliedner TM, Graessle D, Paulsen C, Reimers K. Structure and function of bone marrow hemopoiesis: mechanisms of response to ionizing radiation exposure. *Cancer Biother Radiopharm*. 2002; 17(4):405-426.
    doi:10.1089/108497802760363204
15. Shen Y, Nilsson SK. Bone, microenvironment and hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):250-255.
    doi:10.1097/moh.0b013e328353c714
16. Gale R. Antineoplastic chemotherapy myelosuppression: Mechanisms and new approaches (Keynote address). *Exp Hematol*. 1985;13:3-7.
17. O´Flaherty E, Sparrow R, Szer J. Bone marrow stromal function from patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:207-212.
18. Minderman H, Linssen P, van der Lely N, Wessels J, Boezeman J, de Witte T, Haanen C. Toxicity of idarubicin and doxorubicin towards normal and leukemic human bone marrow progenitors in relation to their proliferative state. *Leukemia*. 1994;8(3):382-387.
19. Schein PS, Winokur SH. Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: long-term complications. *Ann Intern Med*. 1975;82(1):84-95.
20. Trainor KJ, Seshadri RS, Morley AA. Residual marrow injury following cytotoxic drugs. *Leuk Res*. 1979;3(4):205-210.
21. Lohrmann HP. The problem of permanent bone marrow damage after cytotoxic drug treatment. *Oncology*. 1984;41(3):180-184.
22. Brooimans RA, Kraan J, Putten W, Cornelissen JJ, Lo¨wenberg B, and Gratama1 JW. Flow Cytometric Differential of Leukocyte Populations in Normal Bone Marrow: Influence of Peripheral Blood Contamination. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)*. 2009;76B:18-26.
    doi:10.1002/cyto.b.20439
23. Ширин А.Д., Френкель М.А. Современная диагностика миелодиспластических синдромов взрослых. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010;3(3).

Поступила 17.03.2016

doi: 10.17116/terarkh201789149-52

© Коллектив авторов, 2017

Особенности клинического течения болезней «обмена веществ» кожи у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени

О.Н. ПОЗДНЯКОВА, О.Б. НЕМЧАНИНОВА, С.Г. ЛЫКОВА, Т.Б. РЕШЕТНИКОВА

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Резюме

Цель исследования. Определение особенностей клинического течения кожных заболеваний, развивающихся на фоне нарушения обмена веществ у больных хроническими диффузными заболеваниями печени.

Материалы и методы. Комплексно обследовали 368 пациентов с различными клиническими формами гепатопатий.

Результаты. У 318 (86,4%) больных выявлены 817 случаев себореи, кожного зуда, ксеродермии, ксантоматоза, дисхромий.

Заключение. Распространенность и интенсивность дерматологических проявлений зависела от характера патологического процесса в печени и косвенно свидетельствовала о его тяжести и активности. Наиболее выражены симптомы кожных заболеваний у пациентов с аутоиммунными поражениями печени, хроническими токсическими гепатитами и циррозами печени.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, кожный зуд, себорея, ксеродермия, ксантоматоз, дисхромии.

Clinical features of «metabolism» diseases of the skin in patients with chronic diffuse liver diseases

O.N. POZDNYAKOVA, O.B. NEMCHANINOVA, S.G. LYKOVA, T.B. RESHETNIKOVA

Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia

Aim. To determine the clinical features of skin diseases developing in the presence of metabolic disturbances in patients with chronic diffuse liver diseases.

Subjects and methods. A total of 368 patients with different clinical forms of hepatopathy were comprehensively examined.

Results. 817 cases of seborrhea, skin itch, xerodermia, xanthomatosis, and dyschromia were detected in 318 (86.4%) patients.

Conclusion. The prevalence and intensity of cutaneous manifestations depended on the nature of the pathological liver process and indirectly testified to its severity and activity. The symptoms of skin diseases were most pronounced in patients with autoimmune liver lesions, chronic toxic hepatitis, and cirrhosis.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, skin itch, seborrhea, xerodermia, xanthomatosis, dyschromia.

АИГ — аутоиммунный гепатит
ОГХ — описторхозный гепатохолангит
ХВГ — хронический вирусный гепатит
ХДЗП — хронические диффузные заболевания печени
ХТГ — хронический токсический гепатит
ЦП — цирроз печени

Хронические диффузные заболевания печени (ХДЗП) по-прежнему остаются актуальной проблемой терапии, что связано с ростом их числа и высокой смертностью [1]. Вирусом гепатита С инфицировано 3% населения Земли, заболевание в 50—80% случаев принимает хронический характер с разной степенью поражения печени, включая цирроз и гепатоцеллюлярную карциному [2]. По данным ВОЗ, от цирроза печени в мире ежегодно умирают более 300 тыс. человек [1]. Это делает актуальным дальнейшее изучение не только ХДЗП, но и особенностей дерматозов, протекающих на их фоне. В современной медицинской литературе встречаются отдельные публикации, посвященные кожным заболеваниям у больных с ХДЗП [3—7], однако комплексного описания дерматологической патологии, связанной с нарушением метаболизма у больных с разными по этиологии гепатопатиями, не приводилось.

Цель исследования: изучение влияния хронических ХДЗП на характер течения и клиническую картину кожных болезней.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты исследований, проведенных у 368 пациентов (227 мужчин и 271 женщина в возрасте от 18 до 86 лет, средний возраст 42,7±5,2 и 45,4±6,4 года соответственно) с заболеваниями кожи в сочетании с патологией печени. Среди них у 115 пациентов имелся хронический вирусный гепатит (ХВГ), у 94 — хронический токсический гепатит (ХТГ), у 83 — описторхозный гепатохолангит (ОГХ), 72 страдали циррозом печени (ЦП), 4 — аутоиммунным гепатитом (АИГ).

Верификацию нозологических форм ХДЗП проводили по результатам клинического и лабораторно-инструментального

Сведения об авторах:

Немчанинова Ольга Борисовна — зав. каф. дерматовенерологии и косметологии

Лыкова Софья Григорьевна — проф. каф. дерматовенерологии и косметологии

Решетникова Татьяна Борисовна — проф. каф. дерматовенерологии и косметологии

Контактная информация:

Позднякова Ольга Николаевна — проф. каф. дерматовенерологии и косметологии; e-mail: bogomoltatyana@yandex.ru