

ОСОБЕННОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ

Смирнова О.В., Манчук В.Т.

Учреждение РАМН НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, г. Красноярск

Резюме. Проведены наблюдения за 70 больными острым нелимфобластным лейкозом и 65 больными острым лимфобластным лейкозом, поступившими в гематологическое отделение Краевой клинической больницы № 1 г. Красноярска. Установлено, что при сочетании активности Г6ФДГ в лимфоцитах крови в пределах от 10,02 до 32,74 мкЕ и НАДФМДГ в пределах от 8,29 до 15,37 мкЕ прогнозируется развитие инфекционных осложнений у больных острыми лейкозами после химиотерапии.

Ключевые слова: прогноз, инфекционные осложнения, острый лейкоз.

Smirnova O.V., Manchouk V.T.

THE FEATURES OF FORECASTING OF INFECTIOUS COMPLICATIONS OCCURRENCE AFTER CARRYING OUT OF CHEMOTHERAPY TREATMENT AT PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Abstract. Supervision over 70 patients with acute no lymphoblastic leukemia and 65 patients with acute lymphoblastic leukemia, admitted in hematological department of Regional clinical hospital of № 1 of Krasnoyarsk city were made. It was established, that at a combination of G6PDG activity in blood lymphocytes in limits from 10,02 to 32,74 mkU and NADPMDG in limits from 8,29 to 15,37 mkU the development of infectious complications in patients with acute leukemia after chemotherapy is predicted. (*Med. Immunol.*, 2012, vol. 14, N 4-5, pp 403-408)

Keywords: acute leukemia, infectious complications, predictive markers.

Введение

В последние годы отмечается значительный рост распространенности острых лейкозов (ОЛ) среди других онкологических заболеваний крови [2, 3, 11]. Неблагоприятность исходов больных ОЛ во многом обусловлена развитием инфекционных осложнений после проведения химиотерапии [4, 6]. Данный вид нарушений возникает у больных ОЛ вне зависимости от вида заболевания, значительно ухудшает качество их жизни,

влияет на исход болезни, понижая выживаемость больных после проведенного лечения [3, 9]. Появившаяся патологическая опухолевая клетка начинает оказывать комплексное воздействие на организм больного, формируя ответную его реакцию. Насколько успешен будет иммунный ответ, зависит от особенностей функционирования клеток иммунной системы, от их внутреннего метаболизма. Не трудно предположить, что нарушение внутреннего метаболизма иммунных клеток приведет к неполноценной противоопухолевой реакции и, следовательно, к прогрессированию онкологического заболевания в дальнейшем. Известно, что наиболее информативными показателями, отражающими уровень активности основных метаболических процессов в клетках иммунной системы, являются ферменты — дегидрогеназы, участвующие во всех окислительно-восстановительных про-

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна,
РАМН НИИ медицинских проблем Севера
СО РАМН
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел./факс: (391) 228-06-83.
E-mail.: ovsmirnova71@mail.ru

цессах. Это позволяет использовать их в качестве показателей, характеризующих метаболическое и функциональное состояние клеток у больных ОЛ в прогнозе появления инфекционных осложнений после химиотерапии. **Целью настоящего исследования** явилась разработка нового метода прогнозирования возникновения инфекционных осложнений у больных ОЛ после проведенной химиотерапии.

Материалы и методы

На базе гематологического отделения Красноярской Краевой клинической больницы № 1 проведены динамические наблюдения за больными ОЛ в возрасте 40-55 лет, с острым нелимфобластным лейкозом (ОНЛЛ) ($n = 70$), с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) ($n = 65$). У всех наблюдаемых пациентов диагноз ОЛ подтвержден стерильной пункцией с количественным и процентным определением пулов клеток и цитохимическим определением ферментов. В качестве контрольной группы были обследованы 125 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой изучения.

Активность ферментов лимфоцитов периферической крови больных ОЛ изучали до проведения патогенетической терапии, для этого из венозной крови больных выделяли лимфоциты в градиенте фиколл-верографина, а затем с помощью билюминесцентного метода определяли активность НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ [1, 5, 7, 8, 10]. Билюминесцентным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАДФ- и НАДФН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАДФ-ГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДН-зависимой глутаматдегидрогеназы (НАД-ГДГ и НАДН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАД-ИЦДГ и НАДФ-ИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность дегидрогеназ в лимфоцитах крови выражали в ферментативных единицах ($1 E = 1 \text{ мкмоль/мин}$) на 10^4 клеток.

Динамическое наблюдение за больными осуществлялось на протяжении всего периода пребывания их в стационаре. Наличие или отсутствие инфекционных осложнений после терапии диагностировали клинически (возникновение сепсиса, септических поражений органов и т.д.), по изменениям в анализах крови.

Для всех данных осуществляли подсчет медианы (Me), верхний и нижний квартили, полный размах выборки в виде минимального и макси-

мального значения. Проверку гипотезы о статистической достоверности выборок проводили с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Оценка метаболического состояния лимфоцитов у больных острыми лейкозами оценивалась до начала цитостатического лечения. В дальнейшем каждому больному назначалась индивидуальная программа патогенетической терапии, во время и после которой у части больных развились инфекционные осложнения, которые были зарегистрированы. Метаболизм лимфоцитов у больных ОЛ до начала терапии зависел от вида лейкоза и стадии заболевания.

Так, при исследовании особенностей метаболического состояния лимфоцитов крови у больных ОНЛЛ без и с инфекционными осложнениями установлено (табл. 1), что активность ГЗФДГ снижена относительно контрольного диапазона и показателей при ремиссии заболевания, у больных при повторном рецидиве. Во всех группах больных активность ферментов ЛДГ, НАДФИЦДГ, МДГ, НАДИЦДГ снижена относительно контрольных значений. Уровень активности НАДН-ЛДГ снижен относительно контрольных величин у всех больных при первичной атаке и повторном рецидиве ОНЛЛ. Активность фермента ГР снижена относительно контрольного значения, у больных при первичной атаке и ремиссии, а у больных при повторном рецидиве активность данного фермента достоверно выше, чем у больных оставшихся групп.

При исследовании состояния метаболизма (табл. 2) лимфоцитов крови у больных ОЛЛ без инфекционных осложнений и с ними, установлено, что активность ГЗФДГ снижена относительно контрольного диапазона на стадиях первой атаки и рецидива заболевания. Кроме того, обнаружено, что при ремиссии ОЛЛ активность данного фермента достоверно выше, чем при рецидиве заболевания. Независимо от стадии заболевания в лимфоцитах крови больных снижена активность ЛДГ и МДГ. Только на стадии первой атаки у больных ОЛЛ снижена активность НАДГДГ. В то же время активность НАДИЦДГ в лимфоцитах крови у больных лиц на стадиях атаки и ремиссии снижена относительно контрольного диапазона. Обнаружено повышение активности данного фермента у больных при рецидиве заболевания по сравнению с уровнем, выявленным при первичной атаке. У больных ОЛЛ независимо от стадии заболевания при сравнении с контрольным диапазоном снижен уровень НАДФИЦДГ. При этом снижение активности фермента при рецидиве заболевания проявляет-

ТАБЛИЦА 1. АКТИВНОСТЬ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И БЕЗ НИХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОНЛЛ

Показатели	Контроль, n = 118 1		Атака, n = 25 2		Ремиссия, n = 36 3		Рецидив, n = 17 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
ГЗФДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	0,63	0,00-1,96	0,01	0,00-0,88	0,06	0,00-2,37	0,00	0,00-0,02
							p _{1,3} < 0,01	
ЛДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	38,43	14,85-98,98	4,81	0,39-15,38	10,52	0,75-28,17	2,81	0,04-12,62
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДФДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	0,59	0,00-2,56	0,22	0,00-2,17	0,46	0,00-1,63	0,06	0,00-0,62
НАДФИЦДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	33,33	14,70-63,63	1,27	0,40-4,07	1,21	0,47-5,60	1,76	0,54-3,17
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
МДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	70,43	17,99-144,34	22,63	17,63-40,35	26,66	10,32-48,77	22,41	19,42-41,27
			p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,05	
НАДГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	5,64	0,47-16,76	3,60	0,82-10,41	3,67	1,19-8,83	4,73	0,97-9,62
НАДИЦДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	4,05	1,00-12,93	0,49	0,00-2,47	0,04	0,00-0,92	0,69	0,00-4,07
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,01	
НАДН-ЛДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	72,87	8,56-196,34	0,17	0,00-113,67	27,95	0,00-312,20	6,76	0,00-63,30
			p ₁ < 0,01				p ₁ < 0,01	
НАДН-МДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	128,37	35,45-357,11	72,08	28,35-246,88	126,81	43,39-359,03	101,55	22,01-232,51
ГР, мкЕ/10 ⁴ кл	19,64	1,67-113,62	8,67	0,00-41,07	9,57	0,00-26,87	47,41	8,65-79,65
			p ₁ < 0,05		p ₁ < 0,05		p _{2,3} < 0,01	
НАДН-ГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	49,94	13,93-83,36	24,00	7,75-62,04	33,84	1,34-104,46	24,14	9,82-82,81
НАДФН-ГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	52,87	29,59-84,88	91,73	16,64-126,78	86,78	23,85-167,77	94,13	30,90-257,39

Примечание. p₁ – статистически достоверные различия с показателями контрольной группы; p₂ – -/- с показателями больных на стадии первичной атаки; p₃ – -/- с показателями больных на стадии ремиссии ОНЛЛ.

ся и по сравнению с уровнем, обнаруженным при первой атаке. Активность ГР в лимфоцитах крови снижена при ремиссии и рецидиве заболевания. Также у всех больных ОЛЛ снижен уровень НАДН-ЛДГ относительно контрольного диапазона. Обнаружено, что при ремиссии и рецидиве заболевания активность НАДН-МДГ в лимфоцитах ниже, чем в контроле и у больных на стадии атаки. Только при рецидиве ОЛЛ обнаружено снижение активности НАДН-ГДГ в лимфоцитах крови относительно контрольного диапазона.

Таким образом, у всех больных острыми лейкозами выявлялись уменьшение интенсивности метаболических процессов и снижение антиоксидантной защиты клеток: снижение митохон-

дриального транспорта, гликолиза, метаболизма в лимонном цикле, перекисных процессов в клетке, а на стадии повторного рецидива ОНЛЛ дополнительно снижался липидный катаболизм. У больных ОЛЛ изменения в метаболизме лимфоцитов были более выраженные. Так, на стадии первичной атаки дополнительно снижались процессы липидного катаболизма и увеличивалось переаминирование, а на стадии повторного рецидива снижались процессы липидного катаболизма и нарушались взаимосвязи цикла Кребса с аминокислотным обменом.

Инфекционные осложнения у больных ОЛ обусловлены множеством причин. Во-первых, в результате того, что при остром лейкозе воз-

ТАБЛИЦА 2. АКТИВНОСТЬ НАД(Ф)-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ И БЕЗ НИХ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ОЛЛ

Показатели	Контроль, n = 118 1		Атака, n = 25 2		Ремиссия, n = 26 3		Рецидив, n = 22 4	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
ГЗФДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	0,63	0,00-1,96	0,00	0,00-0,60	0,06	0,00-0,85	0,00	0,00-0,00
			p ₁ < 0,05				p ₁ < 0,001 p ₃ < 0,05	
ЛДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	38,43	14,85-98,98	3,87	0,30-14,96	3,34	0,64-13,92	4,02	0,00-8,80
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДФГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	0,59	0,00-2,56	0,18	0,00-2,38	0,07	0,00-0,32	0,32	0,14-7,63
НАДФИЦДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	33,33	14,70-63,63	0,45	0,16-1,27	0,56	0,22-3,09	1,27	0,27-7,93
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,05	
МДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	70,43	17,99-144,34	15,25	6,24-30,00	11,53	4,65-39,25	25,10	4,65-37,74
			p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	5,64	0,47-16,76	1,70	0,50-5,05	2,00	0,22-4,66	4,34	1,37-31,17
			p ₁ < 0,05					
НАДИЦДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	4,05	1,00-12,93	0,01	0,00-0,49	0,24	0,00-2,41	1,79	0,24-12,10
			p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,01		p ₂ < 0,05	
НАДН-ЛДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	72,87	8,56-196,34	0,00	0,00-118,48	0,00	0,00-5,15	0,00	0,00-64,02
			p ₁ < 0,05		p ₁ < 0,001		p ₁ < 0,001	
НАДН-МДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	128,37	35,45-357,11	141,42	32,00-228,54	3,78	0,00-71,46	86,35	0,00-137,18
					p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01		p _{1,2} < 0,05	
ГР, мкЕ/10 ⁴ кл	19,64	1,67-113,62	8,54	1,24-42,20	0,44	0,00-11,53	1,24	0,00-24,34
					p ₁ < 0,01		p ₁ < 0,05	
НАДН-ГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	49,94	13,93-83,36	22,38	1,68-48,42	15,25	0,84-27,34	8,73	0,55-50,51
							p ₁ < 0,05	
НАДФН-ГДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	52,87	29,59-84,88	42,37	12,26-107,15	39,21	11,44-157,23	56,94	48,90-69,45

никает гиперпродукция бластов в костном мозге, которые вытесняют все ростки нормального кроветворения и исходно снижают количество лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, кроме того, и сама химиотерапия разрушает все быстро делящиеся клетки, способствуя развитию агранулоцитоза. При возникновении инфекционных осложнений статистически достоверно изменялись уровни активности только двух дегидрогеназ в лимфоцитах крови у всех больных ОЛ, независимо от вида. Это были показатели активности Г6ФДГ и НАДФМДГ в лимфоцитах крови. У практически здоровых людей показатели активности в лимфоцитах крови Г6ФДГ в пределах от 4,46 до 10,01 мкЕ и НАДФМДГ

в пределах от 3,22 до 8,28 мкЕ. У больных ОЛЛ без инфекционных осложнений (табл. 3) исходная активность Г6ФДГ в лимфоцитах крови была в пределах от 0,01 до 4,15 (мкЕ/10⁴ клеток), и активность НАДФМДГ – от 0,01 до 3,21 (мкЕ/10⁴ клеток), а у больных ОНЛЛ активность Г6ФДГ – в пределах от 0,01 до 4,45 (мкЕ/10⁴ клеток), и активность НАДФМДГ – от 0,00 до 3,11 (мкЕ/10⁴ клеток). Таким образом, у больных ОЛ без инфекционных осложнений вне зависимости от вида лейкоза и стадии показатели активности ферментов Г6ФДГ и НАДФМДГ статистически не отличались между собой, но были достоверно ниже, чем показатели активности этих ферментов у контрольной группы (p < 0,05).

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ Г6ФДГ И НАДФМДГ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОЛЛ И ОНЛЛ БЕЗ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ферменты	Показатели активности ферментов в контрольной группе, n = 125				Показатели активности ферментов в группе ОЛЛ без осложнений, n = 40				Показатели активности ферментов в группе ОНЛЛ без осложнений, n = 40			
	Среднее	Ме	Минимум	Максимум	Среднее	Ме	Минимум	Максимум	Среднее	Ме	Минимум	Максимум
Г6ФДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	7,3	5,6	4,46	10,01	3,12	2,6	0,01	4,15	3,34	2,5	0,01	4,45
НАДФМДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	6,11	3,2	3,22	8,28	2,82	0,2	0,01	3,21	1,59	0,4	0,00	3,11

У больных ОЛЛ, у которых после химиотерапии развились инфекционные осложнения (табл. 4), исходные показатели активности ферментов до начала лечения, были в следующих пределах: Г6ФДГ – от 10,02 до 32,74 (мкЕ/10⁴ клеток), и активность НАДФМДГ – от 8,29 до 15,22 (мкЕ/10⁴ клеток), а у больных ОНЛЛ: активность Г6ФДГ – от 10,34 до 32,53 (мкЕ/10⁴ клеток), и активность НАДФМДГ – от 8,31 до 15,37 (мкЕ/10⁴ клеток). Таким образом, исходные показатели активности ферментов Г6ФДГ и НАДФМДГ у больных ОЛЛ и ОНЛЛ с инфекционными осложнениями после терапии статистически также не различались между собой, но были достоверно выше показателей активности этих ферментов у лиц контрольной группы ($p < 0,05$) и у лиц без инфекционных осложнений. Так как исследование активности ферментов лимфоцитов проводилось до начала патогенетической терапии, возможно увеличенные параметры их активности обусловлены более выраженным иммуносупрессирующим действием опухоли, которое вызывает повышение метаболизма клеток иммунной системы, а в дальнейшем приводит к полной их декомпенсации, которое и проявляется возникновением у больного инфекционных осложнений.

Следовательно, о возможности возникновения инфекционных осложнений у больных можно спрогнозировать по сочетанию вели-

чин активности двух дегидрогеназ (Г6ФДГ и НАДФМДГ) в лимфоцитах крови. При сочетании активности Г6ФДГ в пределах от 10,02 до 32,74 мкЕ и НАДФМДГ в пределах от 8,29 до 15,37 мкЕ прогнозируется развитие инфекционных осложнений у больных ОЛ после химиотерапии, а при сочетании активности Г6ФДГ в пределах от 0,01 до 4,45 мкЕ и НАДФМДГ в пределах от 0,01 до 3,21 мкЕ прогнозируется отсутствие этих осложнений. По результатам обследования у 129 из 135 больных ОЛ обнаружено совпадение прогноза с развитием либо отсутствием инфекционных осложнений. Таким образом, отмечено совпадение прогноза в 95,6% случаев, чувствительность теста составила 0,96. Определение активности ферментов лимфоцитов крови у больных ОЛ до начала проведения патогенетического лечения позволяет исходно выявить у больного изменения метаболизма лимфоцитов, спрогнозировать возникновение в дальнейшем инфекционных осложнений и, следовательно, откорректировать лечение данной группы больных, улучшая качество их жизни, положительно влияя на исход болезни, повышая выживаемость больных после проведенного лечения.

Предложенный способ прогнозирования инфекционных осложнений у больных ОЛ зарегистрирован патентом RU 2 315 305 С2.

ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ Г6ФДГ И НАДФМДГ В ЛИМФОЦИТАХ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОЛЛ И ОНЛЛ С ИНФЕКЦИОННЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

Ферменты	Показатели активности ферментов в контрольной группе, n = 125				Показатели активности ферментов в группе ОЛЛ с инфекционными осложнениями, n = 25				Показатели активности ферментов в группе ОНЛЛ с инфекционными осложнениями, n = 30			
	Среднее	Ме	Минимум	Максимум	Среднее	Ме	Минимум	Максимум	Среднее	Ме	Минимум	Максимум
Г6ФДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	7,3	5,6	4,46	10,01	17,39	12	10,02	32,74	17,11	13	10,34	32,53
НАДФМДГ, мкЕ/10 ⁴ кл	6,11	3,2	3,22	8,28	12,1	10	8,29	15,22	11,9	10	8,31	15,37

Список литературы

1. Артемьев С.А., Назаров И.П., Камзалакова Н.И., Булыгин Г.В. Активность внутриклеточных ферментов лимфоцитов при тяжелом ожоговом шоке у детей // Сибирской медицинское обозрение. – 2008. – Т. 50, № 2. – С. 40-42.
2. Василевский М.Г., Камарли З.П. Статистика и проблемы гемобластозов // Вестник Кыргызско-Российского славянского университета. – 2007. – Т. 7, № 9. – С. 84-89.
3. Воробьев А.И. Руководство по гематологии в 3-х томах. – М.: Ньюдиамед, 2002. – Т. 1. – 280 с.
4. Галстян Г.М., Кесельман С.А., Городецкий В.М., Алексанян М.Ж., Куликов С.М., Гемджян Э.Г., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г., Воробьев А.И. Сочетанное проведение химиотерапии гемобластозов и терапии острой дыхательной недостаточности в реанимационных условиях // Терапевтический архив. – 2009. – № 12. – С. 37-43.
5. Казьмина Н.В. Ферменты метаболизма лимфоцитов у больных раком легкого // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 51. – С. 63-64.
6. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. – М.: Медицина, 1990. – 212 с.
7. Савченко А.А., Лапешин П.В., Дыхно Ю.А. Особенности состояния иммунного статуса и активность метаболических ферментов лимфоцитов крови в зависимости от стадии рака легкого // Российский биотерапевтический журнал. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 19-23.
8. Савченко А.А., Сунцова Л.Н. Высококчувствительное определение активности дегидрогеназ в лимфоцитах периферической крови биолюминесцентным методом // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 23-25.
9. Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Исаев В.Г. Программное лечение лейкозов. – М., 2002. – 331 с.
10. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Состояние иммунного статуса и активность ферментов в лимфоцитах крови у больных на разных стадиях острого лимфобластного лейкоза // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 543-550.
11. Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Эпидемиология болезней крови у детей по данным исследований, проведенных в федеральном центре детской гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 27-33.

поступила в редакцию 30.08.2011

отправлена на доработку 06.10.2011

принята к печати 27.10.2011