

4. Cheng G., Saleh M.H., Marcher C., Vasey S., Mayer B., Aivado M., et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; 377(9763): 393–402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2.
5. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. WHO. 2003. Available at http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (accessed 09 Nov 2016)
6. Official instructions for use of the drug Revoley®. State Register of Medicinal Products. Available at http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=47fe644f-aba4-433d-91f3-7bcf620237cf&t= (accessed 09 Nov 2016). (in Russian)
7. Bussel J.B., Cheng G., Saleh M.N., Psaila B., Kovaleva L., Meddeb B., et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357(22): 2237–47.
8. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. The National Society of Hematology. *Hematology and Transfusiology. Russian journal (Gematologiya i Transfusiologiya)*. 2015; 60(1): 44–56. Available at <http://www.minzdrav.ru/minzdrav/docs/itp.pdf> (accessed 09 Nov 2016)
9. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., Tarantino M.D., Sunkara U., Matthew Guo D., Nichol J.L. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J. Thromb Haemost.* 2010; 8(6): 1372–82. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x.
10. Guidelines for health care payment methods at the expense of the compulsory health insurance system. Federal Compulsory Medical Insurance Fund. 2015. Available at <http://www.ffoms.ru/news/ffoms/o-metodicheskikh-rekomendatsiyakh-po-sposobam-oplaty-meditsinskoy-pomoshchi-za-schet-sredstv-obyazat/> (accessed 09 Nov 2016)

Поступила 20.10.16

Принята к печати 10.02.17

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.155.392.2-053.2-078.33

Турбасова Н.В., Фролова О.В., Соловьев В.С.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет» Минобрнауки России, 625003, г. Тюмень, Россия

Проанализировано функциональной активности фагоцитов периферической крови у 63 детей (36 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 1 года до 14 лет, больных острым лимфобластным лейкозом. Все больные получали химиотерапию. Контрольную группу составили 79 здоровых детей (35 мальчиков и 44 девочки) в возрасте от 10 до 14 лет. Выявлено наличие миелосупрессивного воздействия программной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей, что сопровождалось уменьшением среднего цитохимического коэффициента при определении содержания катионного белка и снижением фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов в пробах с нитросиним тетразолием.

Ключевые слова: дети; острый лимфобластный лейкоз; метаболическая активность нейтрофилов; катионный лизосомальный белок.

Для цитирования: Турбасова Н.В., Фролова О.В., Соловьев В.С. Оценка состояния метаболической активности нейтрофилов у детей, больных острым лимфобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(1): 25–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-25-28>

Turbasova N.V., Frolova O.V., Soloviev V.S.

ESTIMATION OF THE STATE OF METABOLIC ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Tyumen State University, Tyumen, 625003, Russian Federation

The functional activity of phagocytes of peripheral blood was analyzed. 63 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) were included in the study. The age of the patients (36 male and 17 female) was from 1 to 14 years. All patients received chemotherapy. The control group consisted from 79 healthy children (35 male and 44 female, aged from 10 to 14 years). The effect of myelosuppression of the chemotherapy in ALL children was revealed, which was manifested as the decline of the average cytochemical coefficient under the detection of the content of cationic complex protein and the decrease of phagocytic and metabolic activity of neutrophils in the nitro blue tetrazolium test.

Key words: metabolic activity of neutrophils; cationic complex lysosomal protein; acute lymphoblastic leukemia; children.

For citation: Turbasova N.V., Frolova O.V., Soloviev V.S. Estimation of the state of metabolic activity of neutrophils in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology and Transfusiology. Russian Journal (Gematologiya i transfusiologiya)*. 2017; 62(1): 25–28. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0234-5730/2017-62-1-25-28>

Acknowledgments. The authors thanks N.V. Polivtseva for her help with the laboratory research.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 19 November 2016

Accepted 10 February 2017

Для корреспонденции:

Турбасова Наталья Вячеславовна, кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры анатомии и физиологии человека и животных ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет» Министерство образования и науки Российской Федерации, 625043, г. Тюмень, Россия. E-mail: turbasowa@mail.ru.

For correspondence:

Turbasova Natalia V., MD, PhD, Docent, Associate Professor of the Department of Human and Animals Anatomy and Physiology of Tyumen State University, Tyumen, 625043, Russian Federation. E-mail: turbasowa@mail.ru.

Information about authors:

Turbasova N.V., <http://orcid.org/0000-0003-3982-8908>; Frolova O.V., <http://orcid.org/0000-0001-8725-561X>; Soloviev V.S., <http://orcid.org/0000-0002-9477-4941>.

В структуре детской онкологической заболеваемости острый лейкоз занимает ведущее место, на его долю приходится более 30% всех опухолей у детей [1, 2].

Самым распространенным среди злокачественных заболеваний кроветворной ткани у детей является острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), составляя 80–90% случаев острого лейкоза [3, 4]. По данным Тюменского областного гематологического центра, заболеваемость гемобластозами увеличивается в 2 раза каждые 10 лет. Ежегодно стационарное лечение в гематологическом центре получает около 1000 больных, из них треть – дети [5].

Все виды острых лейкозов среди злокачественных заболеваний у детей в Тюменском регионе находятся на первом месте. Ежегодно в Тюменской области впервые выявляется до 20 детей с лейкозами и лимфомами [5].

В Тюменской области за период 2013–2015 гг. среди детей 0–14 лет произошел рост заболеваемости болезнями крови и кроветворных органов (среднегодовой темп прироста +4,7%) [6].

Введение в практику современных интенсивных программ химиотерапии привело к существенному улучшению прогноза у детей, страдающих ОЛЛ, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 70 до 84% [7].

Несмотря на совершенствование цитостатической и сопроводительной терапии, инфекционные осложнения на сегодняшний день являются ведущей причиной смертности, не связанной с прогрессированием основного заболевания [8–11]. Факторами, определяющими высокий риск развития инфекций грибковой, вирусной и бактериальной этиологии [8] являются последствия воздействия цитостатических препаратов в виде индуцированной аплазии кроветворения, повреждения эпителиальных барьеров, снижения продукции иммуноглобулинов, нарушения целостности защитных барьеров, подавления нормальной микрофлоры слизистых оболочек [12–14].

Способность организма защищаться от инфекций зависит не только от сохранности количественного состава, но и от качественных характеристик функционально компетентных фагоцитирующих клеток и лимфоцитов.

Лейкоциты крови (включая полиморфно-ядерные нейтрофилы) больных гемобластомами имеют функциональные дефекты уже на начальном этапе заболевания и лечения [15]. Цитостатики, глюкокортикоидные гормоны, лучевая терапия приводят к резкому усугублению дисфункции фагоцитов (снижение хемотаксиса фагоцитов, уменьшение содержания лизоцима в клетках) [15].

Нейтрофилы, обладая уникальной функцией фагоцитоза, составляют 1-ю линию неспецифической противомикробной защиты. Одна из наиболее важных особенностей нейтрофилов – «респираторный взрыв», результатом которого является продукция активных форм кислорода, от которых зависит эффективная внутриклеточная гибель микробов, поглощенных фагоцитами. Способность к генерации активных форм кислорода характеризует функциональную активность нейтрофилов, а именно – возможность осуществления завершеного фагоцитоза [16].

Цель работы – изучение состояния функциональной и метаболической активности нейтрофилов у детей от 1 года до 14 лет, больных ОЛЛ.

Материал и методы

Мы исследовали кровь, полученную от 63 детей, больных ОЛЛ, в возрасте от 1 года до 14 лет, находящихся на лечении в отделении гематологии и химиотерапии Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени. Всех детей разделили на 4 группы: 1-я группа – 12 девочек в возрасте от 1 года до 7 лет, 2-я группа – 16 мальчиков в возрасте от 1 года до 7 лет, 3-я группа – 15 девочек в возрасте от 8 до 14 лет, 4-я группа – 20 мальчиков в возрасте от 8 до 14 лет.

Все дети были с первично установленным диагнозом ОЛЛ, преимущественно L1-варианта по FAB-классификации – цитохимическая реакция лимфоидных клеток на миелопероксидазу была отрицательная, а PAS-реакция – положительная. У детей, больных ОЛЛ, выделено два варианта: В-ОЛЛ у 60 (95%), Т-ОЛЛ у 3 (5%) (иммунологические подварианты ОЛЛ у больных детей мы не определяли),

Все дети находились на индукционной программной химиотерапии (ПХТ). Химиотерапию дети, больные ОЛЛ, получали по схеме ALL IC-BFM-02. В схему лечения входили цитостатики: винкристин, циклофосфан. Забор крови для исследований проводили после 1-го индукционного курса химиотерапии (64 дня) на 65-й день. Деление больных на группы проведено согласно возрастной периодизации онтогенеза человека [17]: 1-я и 3-я группы – дети раннего детства и дошкольного возраста; мальчики и девочки 2-й и 4-й групп – дети раннего и старшего школьного возраста.

Были сформированы две контрольные группы сравнения – 5-я (44 здоровые девочки) и 6-я (35 здоровых мальчика) группы контроля в возрасте от 10 до 14 лет.

О фагоцитарной и синтетической активности фагоцитов мы судили по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК) в спонтанном и активированном тесте с нитросиним тетразолием (НТ-тест) и лизосомально-катионном тесте (ЛК-тест). В основе спонтанного и активированного НТ-теста лежит принцип поглощения гранулоцитами нитросинего тетразолия и восстановления его в формазан, выявляемый в виде гранул синего цвета [18].

Методически НТ-тест выполняли следующим образом: в 2 пластиковые центрифужные пробирки (объем 10 мл), содержащие 50 мкл раствора гепарина, вносили по 100 мкл капиллярной крови и после перемешивания в одну из них добавляли 50 мкл продигозана (бактериальный полисахарид, выделенный из микроорганизма *Bacterium prodigiosum*) для стимуляции нейтрофилов, в другую – 50 мкл буферного раствора. В обе пробирки вносили по 50 мкл раствора нитросинего тетразолия с осторожным перемешиванием компонентов и затем инкубировали 30 мин при температуре 37 °С, повторное перемешивание проводили через каждые 5 мин. Далее пробирки охлаждали проточной водой примерно до 29–30 °С и центрифугировали при 450g 5 мин. Надосадочную жидкость удаляли, осадок аккуратно перемешивали в центрифужной пробирке. Мазки готовили на обезжиренных стеклах. Приготовленные мазки сушили на воздухе, затем фиксировали 10 мин в 96% этиловом спирте. Высушенные после фиксации мазки дофиксировали над пламенем спиртовки (температура около 800 °С). Окраску проводили, нанося на стекла 350 мкл сафранина. Через 5 мин добавляли такое же количество дистиллированной воды. Выдерживали 3 мин, промывали, высушивали и просматривали под микроскопом в иммерсионной системе при увеличении 90.

Различают спонтанный и стимулированный НТ-тест. Результаты спонтанного теста указывают на количество активированных нейтрофилов в крови больного, например под влиянием инфекции [16, 18].

Результаты стимулированного теста дают представление о способности исследуемых нейтрофилов к активации *in vitro*. Этот тест фактически характеризует их бактерицидную способность. Соответственно снижение активности и интенсивности фагоцитоза расценивают как показатель снижения фагоцитирующей способности нейтрофилов, метаболического резерва, как недостаточности их противомикробной функции. Этот тест следует проводить при сниженном числе спонтанных НТ-положительных клеток у больного с бактериальной инфекцией, чтобы выявить наличие или отсутствие дефекта кислородзависимого механизма киллинга бактерий и микроорганизмов стимулированными нейтрофилами.

В основе ЛК-теста лежит принцип избирательной окраски катионных белков бромфеноловым синим [19]. На свежие мазки наносили 300 мкл сульфосалициловой кислоты и фиксировали в течение 1,5 мин. Тщательно промывали дистиллированной водой и высушивали. Окрашивали 0,1% раствором бромфенолового синего в течение 1–2 мин. На мазки наносили по 100 мкл красителя. Краситель 3-кратно смывали 100 мкл боратного буфера, докрашивали раствором основного фуксина в течение 1 мин. Остатки красителя отмывали проточной водой и после высыхания микроскопировали под объективом (ув. 90) с масляной иммерсией. Катионный белок выявлялся в цитоплазме нейтрофилов в виде синих гранул. Тест позволяет оценить активность кислороднезависимого механизма бактерицидности фагоцитов по уровню катионных белков в лизосомах полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые способны нейтрализовать фагоцитированные бактерии [20].

Для проведения тестов использовали наборы реактивов ООО «Реаккомплекс» (Чита, Россия).

В НТ-тесте и ЛК-тесте для оценки метаболической активности нейтрофилов использовали СЦК, основанный на выявлении различной степени интенсивности специфической окраски. В зависимости от нее исследуемые элементы делили на 4 группы: с отрицательной реакцией (-); слабopоложительной (+); положительной (++) ; резко положительной (+++) [7].

Таблица 1

СЦК катионного лизосомального белка в фагоцитах периферической крови у здоровых и больных ОЛЛ детей ($M \pm m$)

Группа детей	СЦК катионного лизосомального белка, усл. ед. (норма $1,23 \pm 0,015$ усл. ед.)
1-я ($n = 12$)	$0,51 \pm 0,06$
2-я ($n = 16$)	$0,62 \pm 0,07$
3-я ($n = 15$)	$0,51 \pm 0,04^*$ (3-я; 5-я)
4-я ($n = 20$)	$0,71 \pm 0,03^{**}$ (3-я; 4-я)
5-я ($n = 44$)	$1,29 \pm 0,16$
6-я ($n = 35$)	$1,30 \pm 0,34$

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению со здоровыми девочками; ** – $p < 0,01$ – статистическая значимость различий по сравнению с больными девочками; n – число детей в выборке; в скобках указаны группы детей, между которыми зарегистрированы статистически значимые различия.

Все результаты обработаны статистически с помощью программ Biostat и Microsoft Excel 2007 с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Статистическую значимость различий оценивали по t -критерию Стьюдента.

Результаты

В нашем исследовании фагоцитарную активность определяли на фоне лечения больных детей цитостатическими препаратами, которые способны негативно изменять неспецифические защитные механизмы организма, в частности способность нейтрофилов к фагоцитозу.

Таким образом, о подавлении активности полиморфно-ядерных нейтрофилов, мы судили по СЦК катионного лизосомального белка в фагоцитах детей, больных ОЛЛ.

Для сравнения изучали СЦК катионного лизосомального белка в фагоцитах у детей группы контроля.

Анализ данных показал, что у детей, больных ОЛЛ, происходило снижение СЦК катионного лизосомального белка как по сравнению с нормой, так и по сравнению с показателями группы контроля (табл. 1). У обследованных девочек 1-й и 2-й групп СЦК лизосомального катионного белка составил $0,51 \pm 0,06$ и $0,51 \pm 0,04$ усл. ед. соответственно относительно нормы ($1,23 \pm 0,015$ усл. ед.).

Отмечалось снижение СЦК как в спонтанном, так и в активированном тесте поглощения НТ у больных детей всех четырех групп по сравнению с нормой (табл. 2): у девочек 1–7 и 8–14 лет СЦК спонтанного НТ-теста составил $5,52 \pm 0,37$ и $5,58 \pm 0,91$ усл. ед. соответственно; у мальчиков 2-й и 4-й групп СЦК спонтанного НТ-теста составил $5,53 \pm 0,39$ и $5,11 \pm 0,45$ усл. ед. соответственно, что значительно ниже нормы ($9,34$ усл. ед.).

У девочек 1-й и 3-й групп и мальчиков 2-й и 4-й групп в активированном варианте НТ-теста СЦК также был ниже нормы ($13,3$ усл. ед.): у девочек $6,96 \pm 0,33$ и $6,86 \pm 0,78$ усл. ед. соответственно; у мальчиков $6,95 \pm 0,45$ и $6,22 \pm 0,43$ усл. ед. соответственно.

Кроме того, у детей, больных ОЛЛ, метаболическая активность нейтрофилов в активированном НТ-тесте была незначительно выше, чем в спонтанном варианте НТ-теста.

Снижение поглотительной и бактерицидной функции фагоцитов мы связываем с меньшей активностью ферментных систем (НТ-тест) и уменьшением содержания лизосомального катионного белка в результате миелосупрессивного воздействия ПХТ при ОЛЛ у детей.

Обсуждение

Инфекционные осложнения являются одной из самых частых причин смерти больных лейкозами. Поэтому в последние годы уделяют все больше внимание изучению неспецифического иммунитета при лейкозах [21–26].

Полученные данные мы интерпретируем на основании исследования коллектива авторов НИИ детской гематологии Минздрава РФ (Москва) во главе с Е.Б. Владимирской [27, 28].

Таблица 2

СЦК спонтанного и активированного НСТ-теста у детей, больных ОЛЛ ($M \pm m$)

Группа детей	СЦК НСТ-теста, усл. ед.	
	спонтанного (норма $9,34$ усл. ед.)	активированного (норма $13,3$ усл. ед.)
1-я ($n = 12$)	$5,52 \pm 0,37$	$6,96 \pm 0,33^{***}$
2-я ($n = 16$)	$5,53 \pm 0,39$	$6,95 \pm 0,45^*$
3-я ($n = 15$)	$5,58 \pm 0,91$	$6,86 \pm 0,78$
4-я ($n = 20$)	$5,11 \pm 0,45$	$6,22 \pm 0,43$

Примечание. * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,001$ – статистическая значимость различий по сравнению с СЦК спонтанного НСТ-теста; n – число детей в выборке.

В результате проведенного ими исследования было установлено, что ПХТ, столь эффективная в лечении ОЛЛ, не действует избирательно только на опухолевые клетки, а оказывает генерализованное цитостатическое влияние. Было показано, что нормальный лейкоцитарный состав периферической крови сочетается с серьезными нарушениями секреторной функции полиморфно-ядерных нейтрофилов.

Можно с достаточным основанием утверждать, что именно эти миелоидные клетки являются объектом неспецифического влияния ПХТ [27, 28].

В наших наблюдениях ПХТ при ОЛЛ у детей вызвала нарушение функции нейтрофилов, что приводило к уменьшению СЦК катионных лизосомальных белков и снижению фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов в НТ-тесте.

Наши данные согласуются с результатами Г.А. Ермакова [29], который выявил у детей с В-линейным ОЛЛ независимо от наличия инфекционного осложнения и выраженности нейтропении, достоверное снижение активности нейтрофильных фагоцитов в спонтанном и индуцированном НТ-тесте.

Т.Г. Кадричева и соавт. [7, 21] у детей, больных ОЛЛ, получавших программную ПХТ, отметили более низкий, чем у здоровых детей, ответ на стимуляцию зимозаном нейтрофилов (в методе люминолзависимой хемилюминесценции), что характеризует снижение функциональных резервов нейтрофильных гранулоцитов.

О.В. Смирнова и В.Т. Манчук [10] отметили, что хемилюминесцентная активность нейтрофилов больных ОЛЛ снижается на стадии наступления полной ремиссии и повторного рецидива, что, вероятно, обусловлено истощением внутренних резервов организма.

Угнетение функциональной активности нейтрофилов на фоне химиотерапии при ОЛЛ наблюдали и Е.В. Борисова и соавт. [15]. Изменения сопровождались повышением интенсивности процессов перекисного окисления липидов. Отмеченная авторами сниженная функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных ОЛЛ на фоне ПХТ и во время ремиссии служила predisposing фактором для развития тяжелых инфекционных осложнений [10].

Таким образом, миелосупрессивное воздействие ПХТ при ОЛЛ у детей сопровождалось уменьшением СЦК катионных белков и снижением фагоцитарной и метаболической активности нейтрофилов в НТ-тесте.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Н.В. Полищевой за помощь в лабораторных исследованиях.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корабельникова И.С., Гребенникова И.В. Распространенность острых лимфобластных лейкозов у детей Воронежской области. *Международный студенческий вестник*. 2015; 2: 113–5.
2. Борисова Е.В., Гончарук З.Н., Таранушенко Т.Е., Кадричева Т.Г. Структура и частота встречаемости лейкозов у детей Красноярского края за 1991–2004 г. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5: 72–3.
3. Румянцев А.Г. Масчан А.А., Жуковская Е.А., ред. *Детская гематология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.

4. Рукавицын О.А. ред., *Гематология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
5. У истоков областной гематологии. <http://tumen.bezformata.ru/listnews/u-istokov-oblastnoj-gematologii/7685515/>
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Тюменской области в 2015 году. Тюмень: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тюменской области; 2016. <http://72.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/9ba/9baa6aa8c8bc0f1df7769b8288ac59ee4.pdf>
7. Кадричева Т.Г., Манчук В.Т., Шагарова С.Г. Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(6): 631–4.
8. Ермаков Г.А. Этиологический аспект инфекционных осложнений гемобластозов у детей. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; 2: 33–7.
9. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Савченко А.А. Иммуно-патогенетические клинические проявления характеристика клинические проявления острого лимфобластного лейкоза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2009; 57(3): 33–8.
10. Смирнова О.В., Манчук В.Т. Особенности прогнозирования возникновения инфекционных осложнений после проведения химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Медицинская иммунология*. 2012; 14(4–5): 403–8.
11. Кадричева Т.Г., Манчук В.Т., Шагарова С.Г. Особенности инфекционных осложнений у детей с острым лимфобластным лейкозом на фоне цитостатической терапии. В сборнике материалов XV Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». Москва, 14–17 февраля 2011. Москва; 2011. <http://www.spr-journal.ru/sc5/wa-data/public/site/files/TezisyFevral2011.pdf>
12. Урмаева М.М. Инфекционные осложнения у детей с гемобластозами. *Гематология и трансфузиология*. 1999; 44(1): 38–9.
13. Тихомиров Д.С., Гаража Т.А., Туполева Т.А., Троицкая В.В., Галстян Г.М., Филатов Ф.П. Факторы, влияющие на частоту возникновения вирусных пневмоний у онкогематологических больных. *Гематология и трансфузиология*. 2016; 61(1): 37–42.
14. Джумбаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Нephротоксичность противоопухолевых препаратов, коррекция их дозы при лечении больных лимфо-пролиферативными и онкологическими заболеваниями, ассоциированными с почечной недостаточностью. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 60(4): 30–5.
15. Борисова Е.В., Кратнов А.Е., Маршук В.И., Иванова Н.Н. Изменение функциональной активности нейтрофилов периферической крови под действием химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5: 71–2.
16. Беляева А.С., Ванько Л.В., Матвеева Н.К. Нейтрофильные гранулоциты, как регуляторы иммунитета. *Иммунология*. 2016; 37(2): 129–33.
17. Никитюк Б.А., Чтецов В.П., ред. *Морфология человека*. М.: Московский государственный университет; 1990.
18. Меньшиков В.В., ред. *Лабораторные методы исследования в клинике*. М.: Медицина; 1984.
19. Пигаревский В.Е. Лизосомально-катионный тест. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1975; 3: 86–8.
20. Безрукова Е.В., Симбирцев А.С., Хмельницкая Н.М. Применение лизосомально-катионного теста для оценки эффективности комплексного лечения больных, страдающих гнойным риносинуситом. *Цитокины и воспаление*. 2013; 12(1–2): 137–42.
21. Кадричева Т.Г. Особенности функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с острым лимфобластным лейкозом. *Сибирский онкологический журнал*. 2011; 44(2): 62–6.
22. Смирнова О.В., Манчук В.Т. Особенности клеток иммунной системы при остром лимфобластном лейкозе. *Медицинская иммунология*. 2013; 15(6): 577–84.
23. Владимирская Е.Б., Казначеев К.С., Осипова Е.Ю., Волюнец М.Д., Мадзаев С.Р., Байдун Л.В. Позднее миелосупрессивное воздействие программной химиотерапии при остром лимфобластном лейкозе у детей. *Гематология и трансфузиология*. 2000; 45(1): 3–6.
24. Казначеев К.С., Владимирская Е.Б. Спонтанная гибель клеток костного мозга и периферической крови при ремиссии острого лимфобластного лейкоза у детей. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002; 11: 551–4.
25. Ермаков Г.А. Сравнительный анализ иммунологического профиля детей с острым лимфобластным лейкозом и лимфогранулематозом. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; 4: 26–9.
4. Rukavitsin O.A., ed. *Hematology. National Manual*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)
5. At the beginnings of the regional hematology. <http://tumen.bezformata.ru/listnews/u-istokov-oblastnoj-gematologii/7685515/> (in Russian)
6. On the state sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tyumen region in 2015. Tyumen; 2016. <http://72.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/9ba/9baa6aa8c8bc0f1df7769b8288ac59ee4.pdf> (in Russian)
7. Kadrichева T.G., Manchuk V.T., Shagarova S.G. The functional activity of neutrophilic granulocytes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Medical Immunology. Russian journal (Meditsinskaya immunologiya)*. 2011; 13(6): 631–4. (in Russian)
8. Ermakov G.A. The etymological aspect of infectious complications leukemia in children. *Far East Medical Journal. Russian journal (Dalnevostochnyy meditsinskii zhurnal)*. 2010; 2: 33–7. (in Russian)
9. Smirnova O.V., Manchuk V.T., Savchenko A.A. Immuno-pathogenetic clinical manifestations characteristic of the clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. *Siberian medical review. Russian journal (Sibirskoe meditsinskoe obozrenie)*. 2009; 57(3): 33–8. (in Russian)
10. Smirnova O.V., Manchuk V.T. Features predicting the occurrence of infectious complications after chemotherapy in patients with acute leukemia. *Medical Immunology. Russian journal (Meditsinskaya immunologiya)*. 2012; 14(4–5): 403–8. (in Russian)
11. Kadrichева T.G., Manchuk V.T., Shagarova S.G. Features of infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia due to the cytostatic therapy. In: Collected materials XII Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Actual problems of pediatrics". Moscow; 14–17 Febr 2011. Moscow; 2011. <http://www.spr-journal.ru/sc5/wa-data/public/site/files/TezisyFevral2011.pdf> (in Russian)
12. Urmaeva M.M. Infectious complications in children with hematological malignancies. *Hematology and transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 1999; 44(1): 38–9. (in Russian)
13. Tikhomirov D.S., Garanzha T.A., Tupoleva T.A., Troitskaya V.V., Galstyan G.M., Filatov F.P. Factors affecting the incidence of viral pneumonia in patients with hematological malignancies. *Hematology and transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2016; 61(1): 37–42. (in Russian)
14. Dzhumbabaeva B.T., Biryukova L.S. Nephrotoxicity of antitumor drugs and correction of their doses in therapy of patients with lymphomas and cancer associated with renal failure. *Hematology and transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2015; 60(4): 30–5. (in Russian)
15. Borisova E.V., Kratnov A.E., Marshukov V.I., Ivanova N.N. Changes in functional activity of peripheral blood neutrophils under the influence of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Current Pediatrics. Russian journal (Voprosy Sovremennoi Pediatrii)*. 2006; 5: 71–2. (in Russian)
16. Belyaeva A.S., Vanko L.V., Matveeva N.K. Neutrophil granulocytes as immune regulators. *Immunology. Russian journal (Immunologiya)*. 2016; 37(2): 129–33. (in Russian)
17. Nikityuk B.A., Chetsov V.P., eds. *The Morphology of human*. Moscow: Moscow State University; 1990. (in Russian)
18. Menshikov V.V., ed. *Laboratory techniques of research in clinic*. Moscow: Medicine; 1984. (in Russian)
19. Pigarevskiy V.E. Lysosomal-cationic test. *Pathological physiology and experimental therapy. Russian journal (Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya)*. 1975; 18(3): 86–8. (in Russian)
20. Bezrukova E.V., Simbircev A.S., Hmelitskaya N.M. Application of lysosomal cationic test to assess the effectiveness of complex treatment of patients with purulent rhinosinusitis. *Cytokines and Inflammation. Russian journal (Tsitokiny i vospalenie)*. 2013; 12(1–2): 137–42. (in Russian)
21. Kadrichева T.G. Features of the functional activity of neutrophilic granulocytes in children with acute lymphoblastic leukemia. *Siberian Journal of Oncology. Russian journal (Sibirskii onkologicheskii zhurnal)*. 2011; 44(2): 62–6. (in Russian)
22. Smirnova O.V., Manchuk V.T. Features of immune cells in acute lymphoblastic leukemia. *Medical Immunology. Russian journal (Meditsinskaya immunologiya)*. 2013; 15(6): 577–84. (in Russian)
23. Jaffe E.S., ed. *WHO Classification of Tumours*. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon; 2001.
24. Loughton S.J., Ashton L.J., Kwan E., Norris M.D., Haber M., Marshall G.M. Early responses to chemotherapy of normal and malignant hematologic cells are prognostic in children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(10): 2264–71.
25. Pui C.H., Robison L.L., Look A.T. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet*. 2008; 371(9617): 1030–43.
26. Vrooman L.M., Silverman L.B. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21(1): 1–8.
27. Vladimirovskaya E.B., Kaznacheev K.S., Osipova E.Yu., Volynets M.D., Madzaev S.R., Baidun L.V. Later myelosuppressive effect of program chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology and transfusiology. Russian journal (Gematologiya i transfusiology)*. 2000; 45(1): 3–6. (in Russian)
28. Kaznacheev K.S., Vladimirovskaya E.B. Spontaneous death of bone marrow and peripheral blood during remission of acute lymphoblastic leukemia in children. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Russian journal (Bulliten eksperimentalnoy biologii i meditsiny)*. 2002; 11: 551–4. (in Russian)
29. Ermakov G.A. Immunological analysis of children with acute lymphoblastic leukemia and Hodgkins disease. *Far East Medical Journal. Russian journal (Dalnevostochnyy meditsinskii zhurnal)*. 2010; 4: 26–9. (in Russian)

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

1. Korabelnikova I.S., Grebennikova I.V. The prevalence of acute lymphoblastic leukemia in children Voronezh region. *International Student Bulletin. Russian journal (Mezhdunarodnyi studencheskii vestnik)*. 2015; 2: 113–5. (in Russian)
2. Borisova E.V., Goncharuk Z.N., Taranushenko T.E., Kadrichева T.G. The structure and the incidence of leukemia in children of the Krasnoyarsk Territory during 1991–2004 years. *Current Pediatrics. Russian journal (Voprosy Sovremennoi Pediatrii)*. 2006; 5: 72–3. (in Russian)
3. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Zhukovskaya E.A., eds. *Pediatric hematology. Clinical recommendations*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. (in Russian)

Поступила 27.05.16
Принята к печати 10.02.17