

ВЛИЯНИЕ ОППОРТУНИСТИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ НА ТЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА

Аннотация. Онкологические больные являются группой риска в отношении развития инфекционных заболеваний. Гнойно-воспалительные осложнения у них развиваются значительно чаще, чем у пациентов, не страдающих опухолевыми заболеваниями. Оппортунистические инфекции являются клинически неблагоприятным фактором, плохо поддаются специфической терапии и имеют тенденцию к множественным рецидивам из-за отсутствия у организма специфического иммунного ответа к данным инфекциям. В работе представлены данные собственных исследований по развитию оппортунистических инфекций у больных лимфопролиферативными заболеваниями, проживающих в условиях Севера.

Ключевые слова: гемобластозы, пневмония, бронхит, фарингит, синусит, общая выживаемость, безрецидивная выживаемость.

N. B. Bulieva

INFLUENCE OF OPPORTUNISTIC INFECTIONS OF A RESPERATORY SYSTEM ON THE COURSE AND PREDICTION OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASES IN PEOPLE RESIDING IN THE NORTH

Abstract. Patients with cancer enter a risk group of infectious diseases development. Pyo-inflammatory complications in such patients are developed significantly more frequently than in patients not suffering from tumor diseases. Opportunistic infections are clinically a negative factor; they hardly yield to specific therapy and have a tendency to repeatedly relapse due to the absence of the specific immune response to the infection in an organism. The article presents the results of the author's research of the development of opportunistic infections in patients with lymphoproliferative diseases, residing in the North.

Key words: hemoblastosis, pneumonia, bronchitis, pharyngitis, sinusitis, overall survival, relapse-free survival.

Введение

Лимфопролиферативные заболевания (ЛПЗ) являются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Полихимиотерапия ЛПЗ позволяет значительно увеличить количество и длительность клинико-гематологических ремиссий. Одновременно отмечается учащение инфекционных осложнений при этой патологии, вызванных возбудителями оппортунистических инфекций (ОИ), как результата приобретенного иммунодефицита [1, 2]. Инфекции у данной группы пациентов характеризуются рядом особенностей, которые включают скудность клинических проявлений, стремительность в развитии, полиэтиологичность.

В настоящее время у больных ЛПЗ большое внимание уделяется мониторингу клинических проявлений инфекционного процесса, а также оценке риска наступления неблагоприятного клинического исхода, в зависимости от вида инфекционных осложнений [3–6]. Спектр возбудителей инфекционных осложнений во многом зависит от локализации патологического процесса, характера проводимых лечебных и диагностических процедур, поэтому так важен постоянный микробиологический мониторинг за составом аутофлоры пациентов. По данным Н. С. Багировой, инфекции при гемобластозах обусловлены в 37 % случаях грамположительными кокками, в 34 % – грибами, в 21 % – грамотрицательными палочками, в 8 % – различными прочими возбудителями.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния оппортунистических инфекций дыхательных путей на течение и прогноз лимфопролиферативных заболеваний. В связи с этим нами была поставлена **задача** проанализировать пятилетнюю выживаемость больных ЛПЗ, осложненными оппортунистической инфекцией, проживающих в условиях Севера.

Материал и методы

Нами исследовано 260 больных, наблюдавшихся в отделении гематологии окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска. В данной группе больных неходжкинскими лимфомами (НХЛ) было 109 человек, лимфомой Ходжкина (ЛХ) – 30 человек, хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) – 70 больных, множественной миеломой (ММ) – 51 пациент. Среди больных, страдающих данными лимфопролиферативными заболеваниями, преобладали мужчины – 167 человек (64,2 %), женщин было 93 (35,8 %). Возраст исследуемых варьировал от 18 до 65 лет, преобладали лица среднего и старшего возраста – 40–64 года (56,4 %), при этом средний возраст составил $42,2 \pm 7,6$ года. Общеклинические, специальные и иммунологические исследования проводились при каждом визите больного к гематологу, в среднем каждые $12 \pm 2,3$ месяца.

Для идентификации возбудителя оппортунистической инфекции в качестве биологических материалов исследовали сыворотку крови, смывы из рото- и носоглотки, мокроту, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Группу сравнения составили 36 человек, отнесенных по результатам профилактического осмотра в группу условно здоровых, проживающих на территории Ханты-Мансийского автономного округа, которые были расценены как нормативные.

Сроки наблюдения за этими больными варьировали от 12 месяцев до 6 лет (медиана времени наблюдения – 38 месяцев). Для каждого пациента фиксировались дата диагностики, дата начала терапии, а также дата последнего наблюдения или смерти.

Под общей выживаемостью (*overall survival – OS*) подразумевались сроки жизни, которые рассчитывались от даты начала лечения до смерти от любой причины или до даты последней явки больного [7].

Бессобытийная выживаемость (*event free survival – EFS*) рассчитывалась от даты начала терапии до любого отрицательного события (прогрессирование заболевания, отсутствие ремиссии после завершения программы лечения, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив, смерть от любой причины) или до последней явки больного [7].

Безрецидивная выживаемость оценивалась только для больных, достигших полной ремиссии (*relapse free survival – RFS*). Отсчитывалось время констатации полной ремиссии до развития рецидива или последней явки больного в период полной ремиссии [7].

Отдаленные результаты в группе больных, включенных в исследование, оценивались путем расчета зависимости между клиническими формами инфекционных осложнений и вероятностью наступления «жесткой» (смерти от любой причины – **общая выживаемость**) или «суррогатной» конечной точки (любое ухудшение течения заболевания). Для этого использовались таблицы 2×2 и оценка методом χ^2 с поправкой Йейтса [7]. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Рассчитывались следующие параметры: абсолютный показатель общей выживаемости (*AR – absolute risk*, %), т.е. процент больных, доживших до конца наблюдения, «шансы» дожития (отношение шансов (*odds ratio – OR*) группы, где зарегистрировано какое-либо инфекционное осложнение, против группы больных без данного осложнения) и относительный показатель выживаемости (*relative risk – RR*). Для *OR* и *RR* проводился также расчет 95 % доверительного интервала (*confidence interval – CI*). Исходя из принципа расчета, при всех доверительных интервалах *RR* и *OR* менее 1 можно утверждать о достоверном влиянии соответствующего инфекционного осложнения на прогноз в данной группе [7].

Результаты и обсуждение

При анализе параметров общей выживаемости больных ЛПЗ Ханты-Мансийского автономного округа при наличии в анамнезе инфекций дыхательной системы (ДС) получены данные, свидетельствующие о влиянии инфекции на выживаемость больных. Так, долгосрочная выживаемость больных с НХЛ (все формы) составила 49,5 % при наличии в анамнезе инфекций ДС, и 97,9 % – при отсутствии таковых. При этом можно отметить достоверные показатели *odds ratio* (0,02 [0,02–0,15]) и *relative risk* (0,51 [0,41–0,62]) в данной группе больных. Среди всех нозологических форм инфекций дыхательных путей у больных НХЛ достоверные данные получены только для больных, имеющих в анамнезе пневмонии различной локализации: показатели «дожития» *AR* (%) составили 33,3 против 93,4 %, с достоверными значениями для *OR* (0,04 [0,01–0,15]) и *RR* (0,36 [0,19–0,69]). Вероятность «дожития» при наличии других форм инфекционных осложнений в анамнезе: бронхитов (*OR* – 0,43 [0,14–1,34], *RR* – 0,87 [0,72–1,05]), фарингитов (*OR* – 0,29 [0,07–1,18], *RR* – 0,75 [0,50–1,11]), синуситов (*OR* – 0,53 [0,12–2,38], *RR* – 0,88 [0,63–1,21]) – у пациентов данной группы была недостоверной, хотя абсолютный риск составил 76,2 против 88,1 % (бронхиты), 64,3 против 86,2 % (фарингиты), 73,3 против 83,8 % (синуситы).

Для пациентов с ЛХ (табл. 1) при анализе вероятности общей выживаемости в случаях наличия и отсутствия в анамнезе инфекций ДС достоверной разницы установлено не было. Показатели *OR* и *RR* в данной группе составили 0,42 [0,06–2,82] и 0,79 [0,50–1,25], т.е. доверительный интервал выходил за пределы «1» (разница недостоверна). Та же закономерность определялась при анализе по нозологическим формам инфекционных осложнений: 0,08 [0,01–1,47] (*OR*) и 0,54 [0,20–1,45] (*RR*) – для пневмоний, 0,64 [0,08–5,75] (*OR*) и 0,94 [0,69–1,26] (*RR*) – для бронхитов, 1,54 [0,14–38,4] (*OR*) и 1,05 [0,83–1,34]

(RR) – для фарингитов, 0,31 [0,03–3,28] и 0,77 [0,43–1,38] – при наличии синуситов в анамнезе.

У пациентов с ХЛЛ (табл. 2) при кумулятивной оценке инфекций ДС отмечено достоверное влияние на прогноз по общей выживаемости (*absolute risk*): процент «дожития» составил 69,3 % при наличии инфекций ДС и 93,5 % при отсутствии таковых (*odds ratio* – 0,16 [0,02–0,84], *relative risk* – 0,74 [0,59–0,93]). В то же время не было отмечено достоверного влияния (рассеивание доверительных интервалов) ни одной из изучаемых нозологических форм инфекционных осложнений: для пневмоний – 0,17 [0,02–1,28] (OR) и 0,58 [0,26–1,31] (RR), для бронхитов – 0,44 [0,11–1,67] (OR) и 0,84 [0,63–1,11] (RR), для фарингитов – 0,48 [0,10–2,30] (OR) и 0,84 [0,57–1,23] (RR), для синуситов – 1,03 [0,09–26,9] (OR) и 1,01 [0,63–1,59] (RR).

Таблица 1

Инфекции дыхательной системы и вероятность общей выживаемости (*overall survival*) у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (результаты пятилетнего наблюдения)

	Неходжкинские лимфомы			Лимфома Ходжкина		
	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]
Все инфекции	49,5 %	0,02	0,51	64,3 %	0,42	0,79
	97,9 %	[0,02–0,15]	[0,41–0,62]	81,3 %	[0,06–2,82]	[0,50–1,25]
Пневмонии	33,3 %	0,04	0,36	50,0 %	0,08	0,54
	93,4 %	[0,01–0,15]	[0,19–0,69]	92,3 %	[0,01–1,47]	[0,20–1,45]
Бронхиты	76,2 %	0,43	0,87	88,9 %	0,40	0,93
	88,1 %	[0,14–1,34]	[0,72–1,05]	95,2 %	[0,01–17,0]	[0,73–1,20]
Фарингиты	64,3 %	0,29	0,75	80,0 %	0,17	0,83
	86,2 %	[0,07–1,18]	[0,50–1,11]	96,0 %	[0,01–7,74]	[0,53–1,30]
Синуситы	73,3 %	0,53	0,88	80,0 %	0,40	0,93
	83,8 %	[0,12–2,38]	[0,63–1,21]	95,2 %	[0,01–17,0]	[0,73–1,20]

Таблица 2

Инфекции дыхательной системы и вероятность общей выживаемости (*overall survival*) у больных хроническим лимфолейкозом и множественной миеломой (результаты пятилетнего наблюдения)

	Хронический лимфолейкоз			Множественная миелома		
	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]
Все инфекции	69,3 %	0,16	0,74	73,9 %	0,1	0,77
	93,5 %	[0,02–0,84]	[0,59–0,93]	96,4 %	[0,01–1,03]	[0,60–0,99]
Пневмонии	50,0 %	0,17	0,58	50,0 %	0,08	0,54
	85,5 %	[0,02–1,28]	[0,26–1,31]	93,0 %	[0,01–0,60]	[0,27–1,08]
Бронхиты	70,8 %	0,44	0,84	81,8 %	0,64	0,94
	84,8 %	[0,11–1,67]	[0,63–1,11]	87,5 %	[0,08–5,75]	[0,69–1,26]
Фарингиты	69,2 %	0,48	0,84	90,0 %	1,54	1,05
	82,5 %	[0,10–2,30]	[0,57–1,23]	85,3 %	[0,14–38,4]	[0,83–1,34]
Синуситы	80,0 %	1,03	1,01	66,7 %	0,31	0,77
	79,6 %	[0,09–26,9]	[0,63–1,59]	86,5 %	[0,03–3,28]	[0,43–1,38]

Отмечена также достоверная зависимость общей выживаемости у больных множественной миеломой при наличии в анамнезе инфекционных осложнений дыхательных путей: *odds ratio* – 0,1 [0,01–1,03], *relative risk* – 0,77 [0,60–0,99], разница «абсолютного риска» – 22,5 % (73,9 против 96,4 %). Достоверный вклад в данной группе определен только у больных с пневмониями в анамнезе: *OR* – 0,08 [0,01–0,60], *RR* – 0,77 [0,60–0,99], *absolute risk* – 50,0 против 93,0 %. Для других нозологических форм рассеивание «доверительного интервала» определено как недостоверное: для бронхита – 0,64 [0,08–5,75] (*OR*) и 0,94 [0,69–1,26] (*RR*), для фарингита – 1,54 [0,14–38,4] (*OR*) и 1,05 [0,83–1,34] (*RR*), для синусита – 0,31 [0,03–3,28] (*OR*) и 0,77 [0,43–1,38] (*RR*).

Один из наиболее важных шагов в клиническом исследовании – это выбор показательной конечной точки, которая характеризует заболевание и адекватно оценивает эффект лечения.

Исходя из этого, следующей задачей исследования было проанализировать частоту «комбинированной конечной» точки, т.е. **бессобытийной выживаемости** (*event free survival – EFS*), где учитывалось любое отрицательное событие у больных лимфопролиферативными заболеваниями (прогрессирование заболевания, осложнения лечения, в том числе инфекционные, рецидив, смерть от любой причины) [6, 7].

Данные по вероятности бессобытийной выживаемости в течение пяти лет наблюдения у больных НХЛ и ЛХ при наличии в анамнезе инфекций дыхательной системы представлены на рис. 1, 2. Установлена достоверная разница частоты «кумулятивных точек» и бессобытийной выживаемости у больных НХЛ при инфекционных осложнениях дыхательных путей: *absolute risk* (*AR*) – 20,9 против 68,1 %, *odds ratio* – 0,12 [0,05–0,32], *relative risk* – 0,31 [0,18–0,52]. Из нозологических форм достоверный вклад отмечен для пневмоний (*AR* (%) – 11,1 против 47,3 %, *OR* [95 % *CI*] – 0,14 [0,02–0,69], *RR* [95 % *CI*] – 0,24 [0,06–0,88]) и бронхитов (*AR* (%) – 21,4 % против 53,7 %, *OR* [95 % *CI*] – 0,23 [0,09–0,61], *RR* [95 % *CI*] – 0,40 [0,21–0,74]), но не для фарингитов (*OR* [95 % *CI*] – 0,34 [0,07–1,43], *RR* [95 % *CI*] – 0,48 [0,17–1,34]) и синуситов (*OR* [95 % *CI*] – 0,37 [0,07–1,58], *RR* – 0,49 [0,17–1,41]).

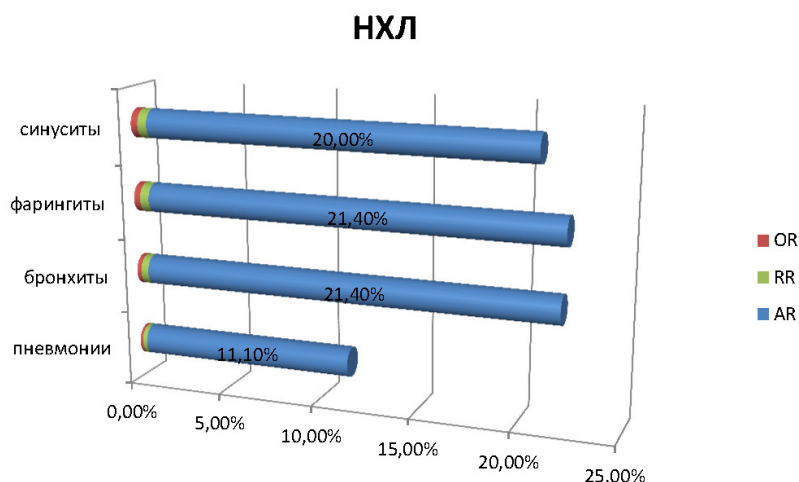


Рис. 1. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival – EFS*) у больных неходжкинскими лимфомами

У пациентов с ЛХ (рис. 2) зависимость бессобытийной выживаемости от наличия в анамнезе инфекций ДС была недостоверной: абсолютный риск (AR) составил 64,3 против 81,3 %, относительный риск (RR) – 0,79 [0,50–1,25], отношение «шансов» (OR) – 0,42 [0,06–2,82]. Как видно из полученных данных, дисперсия доверительного интервала выходит за область «1», что свидетельствует о недостоверной разнице между группами. Подобная зависимость установлена также при анализе бессобытийной выживаемости в зависимости от нозологических форм (пневмонии, бронхиты, фарингиты, синуситы).

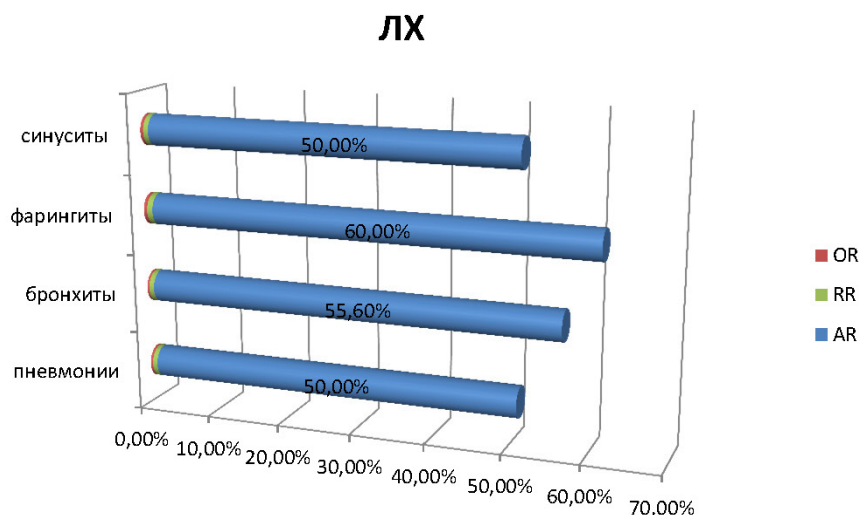


Рис. 2. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival – EFS*) у больных лимфомой Ходжкина

Достоверная зависимость бессобытийной выживаемости и вероятности неблагоприятного клинического исхода при инфекциях ДС в анамнезе отмечена также для пациентов с ХЛЛ (рис. 3). Вероятность абсолютного риска составила 18,0 против 51,6 %, отношения шансов – 0,21 [0,06–0,68], относительного риска – 0,35 [0,16–0,74]. В данном случае доверительный интервал был менее «1», что свидетельствует о достоверно более низкой вероятности бессобытийной выживаемости у больных ХЛЛ с инфекциями ДС в анамнезе. Среди нозологических форм достоверный вклад отмечен только для бронхитов (AR (%) – 12,5 против 43,5 %, OR [95 % CI] – 0,19 [0,04–0,80], RR [95 % CI] – 0,29 [0,09–0,27]).

При ММ (см. рис. 2) наличие инфекций дыхательной системы также вносило достоверный вклад в бессобытийную выживаемость данных пациентов: AR – 52,2 против 85,7 %, OR – 0,18 [0,04–0,81], RR – 0,61 [0,40–0,93]. В этой группе достоверная вероятность отмечена только для больных, имевших пневмонии в анамнезе: AR – 12,5 против 81,4 %, OR – 0,03 [0,01–0,34], RR – 0,15 [0,02–0,97].

В этой группе отмечена выраженная зависимость для пациентов, имевших хронический бронхит в анамнезе: 44,4 против 81,1 %, OR – 0,19 [0,04–0,75], RR – 0,55 [0,32–0,94], а также существенные изменения у больных с пневмониями: AR – 40,0 против 75,6 %, OR – 0,22 [0,04–1,09], RR – 0,53 [0,24–1,15], с недостоверной зависимостью от фарингитов (OR [95 % CI] – 0,57

[0,01–24,8], RR [95 % CI]) и синуситов (OR [95 % CI] – 0,64 [0,07–6,43], RR [95 % CI] – 0,86 [0,41–1,80]).

При ЛХ достоверной зависимости безрецидивной выживаемости от инфекционных осложнений дыхательной системы установлено не было (табл. 3) как при суммарной оценке (OR – 0,19 [0,01–2,82], RR – 0,68 [0,39–1,18]), так и при анализе по нозологическим формам (пневмонии, бронхиты, фарингиты, синуситы) (рис. 3).

Таблица 3

Инфекции дыхательной системы и вероятность безрецидивной выживаемости (*relapse free survival* – RFS) у больных неходжкинскими лимфомами и лимфомой Ходжкина (результаты пятилетнего наблюдения)

	Неходжкинские лимфомы			Лимфома Ходжкина		
	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]	AR (%)	OR [95 % CI]	RR [95 % CI]
Все инфекции	39,5 %	0,2	0,63	57,1 %	0,09	0,61
	85,2 %	[0,04–0,84]	[0,43–0,92]	93,8 %	[0,01–1,48]	[0,32–1,17]
Пневмонии	40,0 %	0,22	0,53	50,0 %	0,17	0,58
	75,6 %	[0,04–1,09]	[0,24–1,15]	85,7 %	[0,01–9,54]	[0,14–2,37]
Бронхиты	44,4 %	0,19	0,55	60,0 %	0,17	0,67
	81,1 %	[0,04–0,75]	[0,32–0,94]	90,0 %	[0,01–3,97]	[0,32–1,40]
Фарингиты	50,0 %	0,57	0,79	50,0 %	0,25	0,63
	63,6 %	[0,01–24,8]	[0,19–3,26]	80,0 %	[0,01–4,07]	[0,23–1,72]
Синуситы	60,0 %	0,64	0,86	50,0 %	0,64	0,82
	70,0 %	[0,07–6,43]	[0,41–1,80]	61,1 %	[0,01–28,5]	[0,19–3,43]

ХЛЛ

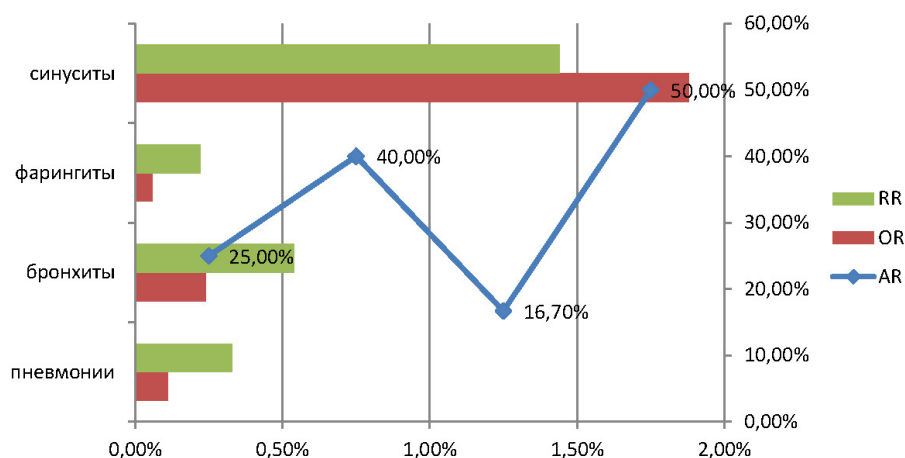


Рис. 3. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival* – EFS) у больных хроническим лимфолейкозом

В северном регионе не установлено также достоверной зависимости безрецидивной выживаемости от инфекций дыхательной системы у пациентов с хроническим лимфолейкозом: абсолютный риск – 50,0 против 78,6 %, $odds\ ratio$ – 0,27 [0,03–2,16], $relative\ risk$ – 0,64 [0,32–1,25] (рис. 4).

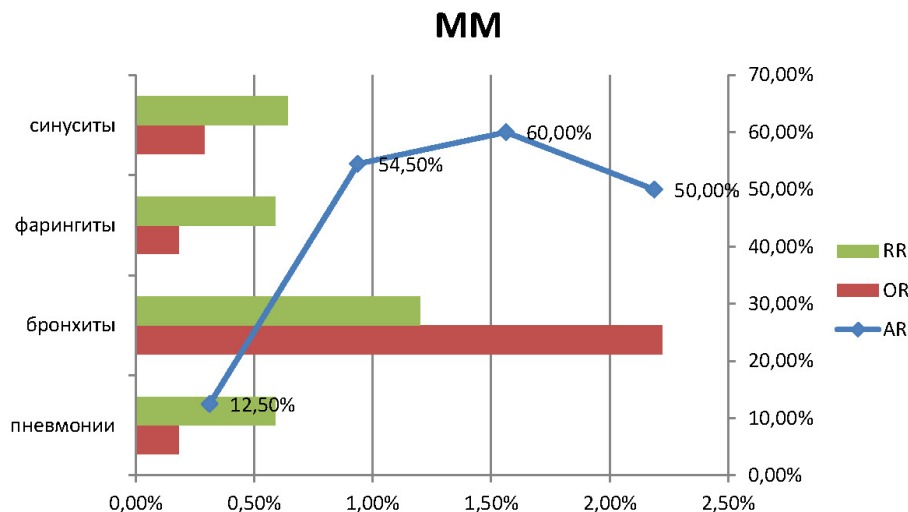


Рис. 4. Инфекции дыхательной системы и вероятность бессобытийной выживаемости (*event free survival – EFS*) у больных множественной миеломой

При анализе по нозологическим формам получена подобная закономерность. У больных с ММ также не установлено зависимости рецидивов заболевания от инфекций дыхательной системы в целом: *AR* – 60,0 против 88,9 %, *OR* [95 % *CI*] – 0,19 [0,01–2,82], *RR* – 0,68 [0,39–1,18], то же и при более детальном анализе по нозологическим формам (табл. 4).

Таблица 4

Инфекции дыхательной системы
и вероятность безрецидивной выживаемости (*relapse free survival – RFS*) у больных хроническим лимфолейкозом
и множественной миеломой (результаты пятилетнего наблюдения)

	Хронический лимфолейкоз			Множественная миелома		
	<i>AR</i> (%)	<i>OR</i> [95 % <i>CI</i>]	<i>RR</i> [95 % <i>CI</i>]	<i>AR</i> (%)	<i>OR</i> [95 % <i>CI</i>]	<i>RR</i> [95 % <i>CI</i>]
Все инфекции	50,0 %	0,27	0,64	60,0 %	0,19	0,68
	78,6 %	[0,03–2,16]	[0,32–1,25]	88,9 %	[0,01–2,82]	[0,39–1,18]
Пневмонии	25,0 %	0,11	0,33	50,0 %	0,18	0,59
	75,0 %	[0,01–1,75]	[0,06–1,85]	84,6 %	[0,01–2,39]	[0,36–1,36]
Бронхиты	40,0 %	0,24	0,54	83,3 %	2,22	1,20
	73,7 %	[0,02–2,61]	[0,18–1,64]	69,2 %	[0,14–68,5]	[0,78–2,0]
Фарингиты	16,7 %	0,06	0,22	50,0 %	0,18	0,59
	75,5 %	[0,01–0,68]	[0,24–1,33]	84,6 %	[0,01–10,5]	[0,14–2,41]
Синуситы	50,0 %	1,88	1,44	50,0 %	0,29	0,64
	34,7 %	[0,34–10,6]	[0,65–3,18]	77,8 %	[0,01–13,6]	[0,16–2,63]

Следует отметить высокую частоту встречаемости инфекционных осложнений у больных ЛПЗ, вызванных возбудителями ОИ, как результата приобретенного иммунодефицита. Число таких иммунокомпрометированных лиц за последние годы резко возросло во многих странах, в том числе и в Российской Федерации. На этом фоне могут происходить существенные из-

менения эпидемиологических показателей многих инфекционных заболеваний, в том числе и ОИ [2, 8].

Выводы

1. Одним из главных прогностических критериев у больных лимфопролиферативными заболеваниями является уровень пятилетней выживаемости, который зависит от многих факторов.

2. Долгосрочная выживаемость больных с неходжкинскими лимфомами, имеющих в анамнезе пневмонии различной локализации, на 33,3 % ниже, чем при отсутствии таковых осложнений (93,4 %).

3. Достоверная зависимость бессобытийной выживаемости и вероятности неблагоприятного клинического исхода при инфекциях дыхательной системы в анамнезе отмечена для пациентов с хроническим лимфолейкозом и неходжкинскими лимфомами.

Список литературы

1. **Бондаренко, И. А.** Гемобластозы на территории России: распространенность и смертность (1999–2007 гг.) / И. А. Бондаренко, А. Р. Мартиросов, Б. В. Зингерман [и др.] // Вестник гематологии. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 18–19.
2. **Гринхальх, Т.** Основы доказательной медицины / Т. Гринхальх. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 240 с.
3. **Дмитриев, В. В.** Методика прогнозирования и схема профилактики системного воспалительного ответа у детей с онкогематологическими заболеваниями: методические рекомендации / В. В. Дмитриев, Д. А. Фурманчук, И. А. Дунаев. – Мин-во здравоохранения Республики Беларусь, Минск, 2006. – 12 с.
4. **Долгих, Т. И.** Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях / Т. И. Долгих // Клин. лаборатор. диагностика. – 2008. – № 1. – 49–51.
5. Пневмоцистная пневмония как осложнение основного заболевания у лиц с гемобластозами / М. Н. Корниенко, Р. Е. Бошьян, Т. Н. Рыбалкина [и др.] // Окружающая среда и здоровье : мат. II Всерос. науч.-практ. конф. – Рязань, 2007. – С. 129–130.
6. **La Vecchia, C.** Medical history and the risk of non-Hodgkin's lymphomas / C. La Vecchia, E. Negri, S. Franceschi // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1992. – № 1. – P. 533–536.
7. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний в регионе Сибири и Дальнего Востока в 1989–1998 гг. / Л. Ф. Писарева, И. О. Недавняя, Е. Л. Чойнзонов [и др.] // Сибирс. онкол. журн. – 2002. – № 3–4. – С. 133–137.
8. **Чернов, В. М.** Заболеваемость острыми лейкозами и неходжкинскими лимфомами в некоторых территориях России / В. М. Чернов, А. Г. Румянцев // Высокие технологии в онкологии : сб. материалов V съезда онкологов (Казань, 4–7 октября 2000 г.). – Казань, 2000. – Т. 3. – С. 249–251.

References

1. **Bondarenko, I. A.** Gemoblastozy na territorii Rossii: rasprostranennost' i smertnost' (1999–2007 gg.) / I. A. Bondarenko, A. R. Martirosov, B. V. Zinger-man [i dr.] // Vestnik gematologii. – 2010. – T. 6, № 2. – S. 18–19.
2. **Grinkhal'kh, T.** Osnovy dokazatel'noy meditsiny / T. Grinkhal'kh. – M. : GEOTAR-Media, 2006. – 240 s.
3. **Dmitriyev, V. V.** Metodika prognozirovaniya i skhema profilaktiki sistemnogo vospalitel'nogo otveta u detey s onkogematologicheskimi zabolevaniyami: me-

- todicheskiye rekomendatsii / V. V. Dmitriyev, D. A. Furmanchuk, I. A. Dunayev. – Min-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', Minsk, 2006. – 12 s.
4. **Dolgikh, T. I.** Laboratornaya diagnostika – osnova informatsionnogo obespecheniya diagnosticheskogo protsessa pri opportunisticheskikh infektsiyakh / T. I. Dolgikh // Klin. laborator. diagnostika. – 2008. – № 1. – 49–51.
 5. Pnevmonsistnaya pnevmoniya kak oslozhneniye osnovnogo zabolevaniya u lits s gemoblastozami / M. N. Korniyenko, R. Ye. Bosh'yan, T. N. Rybalkina [i dr.] // Okruzhayushchaya sreda i zdorov'ye : mat. II Vseros. nauch.-prakt. konf. – Ryazan', 2007. – S. 129–130.
 6. **La Vecchia, C.** Medical history and the risk of non-Hodgkin's lymphomas / C. La Vecchia, E. Negri, S. Franceschi // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1992. – № 1. – P. 533–536.
 7. Epidemiologicheskiye aspekty onkogematologicheskikh zabolevaniy v regione Si-biri i Dal'nego Vostoka v 1989–1998 gg. / L. F. Pisareva, I. O. Nedavnyaya, Ye. L. Choyazonov [i dr.] // Sibirs. onkol. zhurn. – 2002. – № 3–4. – S. 133–137.
 8. **Chernov, V. M.** Zabolevayemost' ostrymi leykozami i nekhodzhkinskimi limfomami v nekotorykh territoriyakh Rossii / V. M. Chernov, A. G. Rumyantsev // Vysokiytekhnologii v onkologii : sb. materialov V s"yezda onkologov (Kazan', 4–7 oktyabrya 2000 g.). – Kazan', 2000. – T. 3. – S. 249–251.

Булиева Наталья Борисовна

кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра госпитальной терапии,
Ханты-Мансийская государственная
медицинская академия
(г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40)

E-mail: nat-bulieva@yandex.ru

Bulieva Natal'ya Borisovna

Candidate of medical sciences, associate
professor, sub-department of hospital
therapy, Khanty-Mansiysk State
Medical Academy
(Khanty-Mansiysk, 40 Mira str.)

УДК 616.155-006.04

Булиева, Н. Б.

Влияние оппортунистических инфекций дыхательной системы на течение и прогноз лимфопролиферативных заболеваний у больных, проживающих в условиях Севера / Н. Б. Булиева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2013. – № 1 (25). – С. 40–49.