

УДК 616.155.16:612.017.1

DOI 10.17021/2019.14.1.39.45

© Б.Н. Левитан, И.Ю. Петелина, М.С. Локотш,
Л.В. Заклякова, Е.Г. Овсянникова, 2019

ДИАГНОСТИКА АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ

Левитан Болеслав Наумович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-616-91-85, e-mail: bolevo@mail.ru.

Петелина Илона Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

Локотш Марина Сергеевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-906-458-68-27, e-mail: lmarina561@mail.ru.

Заклякова Людмила Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Овсянникова Елена Георгиевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

Представлен анализ результатов исследования противомембранных печеночных антител в сыворотке крови с помощью метода непрямой иммунофлюоресценции. Проведено обследование 51 больного острым и хроническим гепатитом «В», 16 – аутоиммунным гепатитом, 103 – с различными гемобластозами и 33 здоровых доноров. Целью работы явилась оценка диагностического значения противомембранных печеночных антител у больных гемобластозами как маркеров аутоиммунной патологии печени и установление частоты ее развития при гемобластозах. Полученные результаты указывают на высокую диагностическую значимость метода иммунофлюоресценции на противомембранные печеночные антитела для выявления аутоиммунной патологии печени, в том числе у больных гемобластозами. Своевременное обнаружение патологии печени и оценка выраженности ее аутоиммунной патологии при гемобластозах имеет большое значение при комплексной терапии основного заболевания и его печеночных осложнений.

Ключевые слова: гемобластоз, аутоиммунные нарушения печени, противомембранные печеночные антитела.

DIAGNOSTICS OF AUTOIMMUNE LIVER DISORDERS IN HEMOBLASTOSIS

Levitani Boleslav N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-6169185, e-mail: bolevo@mail.ru.

Petelina Iona Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-096-68-15, e-mail: piy2008@yandex.ru.

Lokotsh Marina S., Cand. Sci. (Med.), Assistant, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-906-458-68-27, e-mail: lmarina561@mail.ru.

Zakliakova Ludmila V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-908-621-53-52, e-mail: zaklagma@yandex.ru.

Ovsianikova Elena G., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-284-33-92, e-mail: elenaagma@mail.ru.

The article presents the analysis of the results of the study of hepatic membrane antibodies in blood serum using the method of indirect immunofluorescence assay. 51 patients with acute and chronic hepatitis "B", 16 – with autoimmune hepatitis, 103 – with various hemoblastoses and 33 healthy donors were examined. The aim of the investigation was to assess the diagnostic value of hepatic membrane antibodies in patients with hemoblastoses as markers of autoimmune liver pathology and to establish the frequency of its development in hemoblastosis. The results obtained indicate a high diagnostic significance of the immunofluorescence technique to anti-membrane liver antibodies for the detection of autoimmune liver disease, including in patients with hemoblastoses. Timely detection of liver pathology and assessment of the severity of its autosensitization in hemoblastoses is of great value in complex therapy of the underlying disease and its hepatic complications.

Key words: *hemoblastosis, autoimmune liver disorders, hepatic membrane antibodies.*

Введение. Проблема ранней диагностики поражений печени у больных гемобластозами (ГБ) в настоящее время приобретает большое практическое значение [1, 12, 13, 18]. Известно, что клинические проявления патологии печени при ГБ могут варьировать от бессимптомного течения вплоть до возникновения фульминантной печеночной недостаточности [8, 9, 10, 13].

Развитие патологии печени при ГБ связано с рядом причин, в том числе с гепатотоксичностью лекарственных препаратов, используемых в терапии ГБ, развитием специфической опухолевой инфильтрации органа, инфицированием вирусами гепатита «В» и «С» и их реактивацией на фоне химиотерапии [4, 5, 6, 7, 12, 15, 16]. В связи с увеличением продолжительности жизни больных ГБ печень длительно подвергается явлениям эндотоксикоза, в значительной степени обусловленного нарушениями кишечного микробиоценоза, который нередко развивается при данной патологии [3, 11, 14]. Нарушения печеночной гемодинамики, возникающие, в первую очередь, при миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ) в связи с явлениями гиперкоагуляции, неравномерной перфузии печени на венозном или синусоидальном уровне, могут приводить к тромбообразованию вплоть до развития синдрома Бадда-Киари или тромбоза воротной вены [17]. В последние годы широко обсуждается механизм поражения печени, связанный с острой или хронической реакцией отторжения трансплантата после пересадки стволовых клеток [1, 19].

В то же время практически при всех формах поражения печени у больных ГБ, по-видимому, присутствует универсальный механизм, оказывающий существенное влияние на особенности течения как непосредственно патологии печени, так и основного заболевания, который в значительной степени может определять тактику медикаментозной терапии, однако трудно диагностируется. Таким механизмом является аутоиммунный процесс, возникающий в печени у больных ГБ, несмотря на проведение большинству пациентов иммуносупрессивной терапии. Вместе с тем роль аутоиммунного механизма при поражениях печени у больных ГБ недостаточно изучена, так как диагностика подобных нарушений требует использования дополнительных, нередко сложных методов исследования, которые не входят в протоколы ведения пациентов с ГБ [12, 15, 18].

Одним из чувствительных неинвазивных методов диагностики аутоиммунных нарушений при заболеваниях печени является исследование содержания в крови циркулирующих гепатоспецифических аутоантител к липопротеину плазматической мембраны гепатоцитов – противомембранных печеночных антител (ППА) [2]. В то же время диагностическое значение данного метода практически не изучено у больных ГБ. В связи с этим представляется актуальным и перспективным оценить эффективность исследования ППА при данной патологии.

Цель: оценить диагностическое значение исследования противомембранных печеночных антител у больных гемобластозами как маркера аутоиммунной патологии печени и установить частоту ее развития у больных с различными их вариантами.

Материалы и методы исследования. Обследовано 103 больных ГБ: 30 (29,2 %) – хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ); 27 (26,2 %) – миелопролиферативными заболеваниями (хронический миелолейкоз, хронический идиопатический миелофиброз, истинная полицитемия); 23 (22,3 %) – острым лейкозом (ОЛ); 23 (22,3 %) – парапротеинемическими гемобластозами (ПГ) (множественная

миелома, макроглобулинемия Вальденстрема). Средний возраст пациентов составил $54,7 \pm 1,7$ лет, из них обследовано 47 (45,6 %) мужчин, 56 (54,4 %) женщин.

Диагнозы ХЛЛ, МПЗ, ОЛ, ПГ устанавливали в соответствии с общепринятыми стандартами и клиническими рекомендациями на основании жалоб, анамнеза, клинической картины заболевания, общего анализа крови, миелограммы, исследования трепаната подвздошной кости, биохимических анализов, иммунограммы, цитохимических реакций для уточнения вариантов ГБ.

Кроме того, было выделено 4 группы сравнения (контрольные группы) 1 группа – 33 практически здоровых донора (ЗД), 2 группа – 17 больных острым вирусным гепатитом «В» (ОВГ), 3 группа – 34 больных хроническим вирусным гепатитом «В» (ХВГ), 4 группа – 16 больных аутоиммунным гепатитом (АГ). Диагноз заболеваний печени подтверждался современным комплексом лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Всем пациентам проводили исследование содержания ППА в сыворотке крови методом непрямой иммунофлюоресценции с визуальной оценкой интенсивности иммунофлюоресцентной реакции (ИФР) [2].

Определение ППА осуществляли на срезах печени крыс линии Вистар толщиной 5–7 мкм, приготовленных в криостате при температуре -20°C и фиксированных в жидкости Буэна. Первичными антителами являлись иммуноглобулины сыворотки крови больных, а вторичными иммуноглобулинами служили люминесцентные кроличьи антитела против иммуноглобулинов человека (производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи).

Благодаря фиксации в жидкости Буэна практически полностью уничтожалась флюоресценция, вызываемая аутоантителами, направленная против мышц, митохондрий и ядер гепатоцита. После такой фиксации в некоторых сыворотках обнаруживали яркую линейную флюоресценцию, окаймляющую больше половины окружности большинства мембран гепатоцитов, причем особенно яркой она была вдоль поверхностей синусоидов. Последнюю рассматривали как положительную реакцию на ППА.

Интенсивность ИФР, определяемая по линейному свечению мембран гепатоцитов, оценивалась визуально по 5-балльной системе в условных единицах (у.е.) с последующей статистической обработкой. Сыворотки больных согласно методике исследовали в разведении 1 : 40. При положительной реакции их серийно разводили в 2, 4, 8 и т.д. раз. Экстраполируя данные ИФР на концентрацию ППА в титре, получили следующий ряд зависимости: 0 у.е. – люминесценция отсутствует; 1 у.е. – 1 : 40 (минимальная интенсивность ИФР); 2 у.е. – 1 : 80 (умеренная интенсивность ИФР), 3 у.е. – 1 : 160 (средняя интенсивность ИФР), 4 у.е. – 1 : 320 (высокая интенсивность ИФР). Изучив титры аутоантител и сопоставив их со степенью ИФР, обнаружили, что имеется прямая зависимость между интенсивностью свечения мембран гепатоцитов и уровнем ППА в сыворотке крови, в связи с чем в дальнейшей работе использовали лишь визуальную оценку степени интенсивности ИФР в у.е.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для характеристики вариационного ряда был использован параметрический критерий Стьюдента (t). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе исследования проведено определение ППА в сыворотке крови ЗД и в группах больных с различными формами поражения печени: ОВГ, ХВГ, АГ (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов из групп сравнения по степени интенсивности и средним значениям ИФР

ИФР	ЗД, n = 33		ОВГ, n = 17		ХВГ, n = 34		АГ, n = 23	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	26	79,0	12	70,6	2	6,0	–	–
1	6	18,0	4	23,6	4	12,0	–	–
2	1	3,0	1	5,8	13	38,0	3	13,0
3	–	–	–	–	10	29,0	12	52,2
4	–	–	–	–	5	15,0	8	34,8
ИФР ср. (у.е.)	$0,24 \pm 0,06$		$0,35 \pm 0,14$		$2,35 \pm 0,16^{1,2}$		$4,17 \pm 0,21^{1,2,3}$	

Примечание: $p^1 < 0,001$ по сравнению с ЗД; $p^2 < 0,001$ по сравнению с ОВГ; $p^3 < 0,01$ по сравнению с ХВГ; абс. – абсолютные значения

Как следует из таблицы 1, уровень ППА в сыворотке крови в группе ЗД составил в среднем $0,24 \pm 0,06$ у.е. При этом у 97 % из них ИФР на ППА была отрицательной или минимальной, что свидетельствует об отсутствии у здоровых лиц аутоенсибилизации к печеночной ткани. Средний

уровень ППА у больных ОВГ составил $0,35 \pm 0,14$ у.е., что достоверно не отличалось от значений у ЗД ($p > 0,05$). Существенное увеличение уровня ППА отмечено у больных ХВГ ($2,35 \pm 0,16$ у.е.), что было достоверно ($p < 0,001$) выше, чем в двух предыдущих группах сравнения. Наиболее значительное повышение средних значений ППА было обнаружено у больных АГ ($4,17 \pm 0,21$ у.е.), достоверно ($p < 0,01$) превышающее величину у больных ХВГ.

Диагностически значимыми оказались и выявленные различия в степени ИФР на ППА у больных острым и хроническим гепатитом «В», особенно АГ. Если при ОВГ в 94,2 % случаев реакция на ППА была отрицательная или минимальная, то при ХВГ, напротив, у 44 % больных имелась средняя и высокая интенсивность ИФР, а у 38 % – умеренная. При этом у больных АГ в 100 % случаев наблюдалось высоко диагностически значимое повышение интенсивности ИФР на ППА, причем в 53,2 % реакция была средней интенсивности, а в 34,8 % – высокой.

Установленные закономерности свидетельствуют о том, что в большей степени органоспецифические аутоиммунные процессы в печени проявляются при АГ и в значительно меньшей степени – при ХВГ. Повышение ППА и степени интенсивности ИФР при ХВГ, по сравнению с ОВГ, объясняется тем, что вирус гепатита «В» стимулирует аутоиммунные процессы, однако в случае ОВГ аутосенсibilизация, по-видимому, не успевает развиваться.

Таким образом, проведенное исследование ППА у здоровых лиц и пациентов с различными формами гепатита убедительно показало высокую эффективность использования в практической медицине данного метода для выявления аутоиммунной патологии печени и степени ее выраженности.

В связи с этим на втором этапе исследования было изучено значение метода ИФР на ППА в диагностике развития аутосенсibilизации печени и оценке ее выраженности при различных ГБ.

Результаты ИФР на ППА в сыворотке крови больных различными видами ГБ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных различными ГБ по степени интенсивности и средним значениям ИФР

ИФР	ХЛЛ, n = 30		МПЗ, n = 27		ОЛ, n = 23		ПГ, n = 23		ЗД, n = 33	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	7	23,3	2	7,4	1	4,3	-	-	26	79,0
1	14	46,7	3	11,1	7	30,4	9	39,1	6	18,0
2	3	10,0	11	40,8	10	43,5	9	39,1	1	3,0
3	3	10,0	8	29,6	3	13,0	4	17,5	-	-
4	3	10,0	3	11,1	2	8,8	1	4,3	-	-
ИФР ср. (у.е.)	$1,42 \pm 0,31^1$		$2,2 \pm 0,27^1$		$1,89 \pm 0,21^1$		$1,79 \pm 0,19^1$		$0,24 \pm 0,06^1$	

Примечание: $p^1 < 0,001$ по сравнению с ЗД; абс. – абсолютные значения

Как следует из таблицы 2, средние значения ППА во всех исследуемых группах больных ГБ достоверно ($p < 0,001$) превышали показатели в группе ЗД. В то же время различия по средним показателям ИФР между анализируемыми группами больных ГБ не были достоверными ($p > 0,05$). При этом наиболее высокие средние значения ППА наблюдались у больных МПЗ, а наиболее низкие – ХЛЛ (соответственно, $2,2 \pm 0,27$ у.е. и $1,42 \pm 0,31$ у.е.; $p > 0,05$). Обращало на себя внимание, что среднее значение ППА в группе МПЗ приближалось к их уровню в группе больных ХВГ, что свидетельствует о тенденции к нарастанию аутоиммунных нарушений печени у этих пациентов по сравнению с другими группами обследованных больных ГБ. Тот факт, что наиболее низкие средние значения ППА были обнаружены при ХЛЛ, вероятно, связан с тем, что именно хронические лимфопролиферативные заболевания относятся к болезням иммунологической недостаточности.

Результаты исследования интенсивности ИФР на ППА в анализируемых группах ГБ показали, что положительная реакция на ППА различной степени наблюдалась у 76,7 % больных ХЛЛ, у 92,6 % – МПЗ, у 95,7 % – ОЛ и у 100 % больных ПГ. При этом большинство (64 %) обследованных пациентов с ГБ имело ИФР на ППА минимальной или умеренной интенсивности, 17,5 % – средней, и лишь 8,7 % – высокой интенсивности. У 9,8 % больных ГБ отсутствовала ИФР на ППА.

Среди больных ХЛЛ в большинстве случаев (46,7 %) ИФР была минимальной интенсивности, а у 30 % пациентов в равной степени (по 10 % случаев) определялась реакция на ППА от умеренной интенсивности до высокой. В группах больных МПЗ и ОЛ в большинстве случаев ИФР была умеренной (40,8 и 43,5 %, соответственно), а количество пациентов со средней и высокой интенсивностью ИФР составило 40,7 и 21,8 %, соответственно. Равное число больных ПГ имело слабую и умеренную ИФР на ППА (39,1 %), в то время как среднюю и высокую – 17,5 и 4,3 %, соответственно.

Таким образом, высокая степень аутосенсibilизации печени в группе больных МПЗ отмечена в 40,7 % случаев, в группах ОЛ и ПГ – по 21,8 %, в группе ХЛЛ – в 20 % наблюдений. В то же время минимальная и умеренная ИФР, характеризующая низкую степень аутосенсibilизации, зафиксирована у 78,2 % больных ПГ, у 73,9 % – ОЛ, у 56,7 % – ХЛЛ и у 51,9 % больных МПЗ.

Полученные результаты указывают на высокую диагностическую значимость метода ИФР на ППА для выявления аутоиммунной патологии печени при ГБ. Своевременное обнаружение нарушений такого жизненно важного органа, как печень и оценка выраженности ее аутосенсibilизации у больных ГБ имеет большое значение как при проведении терапии основного заболевания, так и при развивающейся патологии печени.

Заключение. Научная и практическая значимость результатов представленного исследования заключается в установлении высокой чувствительности и специфичности метода иммунофлюоресцентной реакции на противомембранные печеночные антитела в диагностике аутоиммунных поражений печени, а также обосновании возможности его использования у больных гемобластозами для выявления печеночной аутосенсibilизации различной степени выраженности в зависимости от интенсивности иммунофлюоресцентной реакции. Определение при гемобластозах содержания противомембранных печеночных антител в сыворотке крови в комплексе с другими методами исследования существенно расширяет диагностические возможности клинициста и может помочь в выборе лечебной тактики и определении прогноза как состояния печени, так и основного заболевания.

Список литературы

1. Домникова, Н. П. Клинические особенности поражения печени у больных гемобластозами / Н. П. Домникова, Г. И. Непомнящих, Н. В. Тетерина // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – Т. 28, № 6. – С. 41–46.
2. Левитан, Б. Н. Диагностическое значение противомембранных печеночных антител при хронических диффузных заболеваниях печени : учебно-методическое пособие / Б. Н. Левитан, П. П. Прошина, М. С. Локотош, Ю. Х. Хайрулин, В. П. Колчина, Г. Г. Сальникова. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 1996. – 15 с.
3. Левитан, Б. Н. Хроническая патология печени и кишечный микробиоценоз (клинико-патогенетические аспекты) / Б. Н. Левитан, А. Р. Умерова, Н. Н. Ларина. – Астрахань : Астраханский государственный медицинский университет, 2010. – 135 с.
4. Непомнящих, Г. И. Морфологический анализ патологии печени при острых лейкозах и лимфопролиферативных заболеваниях / Г. И. Непомнящих, О. А. Постникова, Н. П. Домникова, М. А. Бакарев // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – Т. 49, № 1. – С. 26–30.
5. Овсянникова, Е. Г. Современные аспекты диагностики, прогнозирования и лечения хронического миелолейкоза / Е. Г. Овсянникова, Е. А. Попов, И. Л. Давыдкин, Б. Н. Левитан, Л. В. Заклякова, Л. А. Щербак, А. Д. Теплый // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 27–44.
6. Попов, Е. А. Иммуногенетические маркеры хронической HBV-инфекции у больных хроническими гепатитами и гемобластозами / Е. А. Попов, Б. Н. Левитан, Е. Г. Овсянникова, Г. Б. Левитан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2004. – № 1. – С. 87.
7. Baumhoer, D. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease / D. Baumhoer, A. Tzankov, S. Dirnhöfer, L. Tornillo, L. M. Terraciano // *Histopathology*. – 2008. – Vol. 53. – P. 81–90.
8. Dellon, E. S. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/ lymphoma : a case report and review of the literature / E. S. Dellon, S. R. Morris, W. Tang, C. H. Dunphy, M. V. Russo // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 4089–4092.
9. Eisen, A. Jaundice and Acute Liver Failure as the First Manifestation of Acute Myeloid Leukemia / A. Eisen, Z. Dovrish, R. Hadari, S. Lew, H. Amital // *IMAJ*. – 2008. – Vol. 10. – P. 733–735.
10. Eshfahani, K. Acute liver failure because of chronic lymphocytic leukemia : case report and review of the literature / K. Eshfahani, P. Gold, S. Wakil, R. P. Michel, S. Solymoss // *Current Oncology*. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 39–42.
11. Hakim, H. Gut Microbiome Composition Predicts Infection Risk During Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia / H. Hakim, R. Dallas, J. Wolf, L. Tang, S. Schultz-Cherry, V. Darling, C. Johnson, E. A. Karlsson, T. C. Chang, S. Jeha, C. H. Pui, Y. Sun, S. Pounds, R. T. Hayden, E. Tuomanen, J. W. Rosch // *Clin. Infect. Diseases*. – 2018. – Vol. 67, № 4. – P. 541–548.
12. Hampel, P. J. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia : Prevalence, outcomes, and pathological findings / P. J. Hampel, K. G. Chaffee, R. L. King, D. Simonetto, M. C. Larson, S. Achenbach // *Am. J. Hematol.* – 2017. – Vol. 92. – P. 1362–1369.
13. Kreiniz, N. The Clinical Spectrum of Hepatic Manifestations in Chronic Lymphocytic Leukemia / N. Kreiniz, K. O. Beyar, A. Polliack, T. Tadmor // *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* – 2017. – Vol. 17, № 12. – P. 863–869. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.008.

14. Kumari, R. The human microbiom in hematologic malignancies / R. Kumari, S. Palaniyandi, G. C. Hildebrandt // *Hematol. Transfus. Int. J.* – 2016. – Vol. 2, № 5. – P. 91–93.
15. Lampson, B. L. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity / B. L. Lampson, S. N. Kasar, T. R. Matos, E. A. Morgan, L. Rassenti, M. S. Davids, D. C. Fisher, A. S. Freedman, C. A. Jacobson, P. Armand, J. S. Abramson, J. E. Arnason, T. J. Kipps, J. Fein, S. Fernandes, J. Hanna, J. Ritz, H. T. Kim, J. R. Brown // *Blood.* – 2016. – Vol. 128, № 2. – P. 195–203.
16. Pattullo, V. Hepatitis B, reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure / V. Pattullo // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 954–967. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
17. Poreddy, V. Hepatic circulatory diseases associated with chronic myeloid disorders / V. Poreddy, L. D. DeLeve // *Clin. Liver Dis.* – 2002. – Vol. 6, № 4. – P. 909–931.
18. Singh, M. M. Hematologic and oncologic diseases and the liver / M. M. Singh, M. M. Pockros // *Clin. Liver. Dis.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 69–87. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.013.
19. Tuncer, H. H. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation / H. H. Tuncer, N. Rana, C. Milani, A. Darko, S. A. Al-Homsi // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18, № 16. – P. 1851–1860. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1851.

References

1. Domnikova N. P., Nepomnyashchikh G. I., Teterina N. V. Klinicheskie osobennosti porazheniya pecheni u bol'nykh gemoblastozami [Clinical features of liver damage in patients with hemoblastosis]. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk [Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences]*, 2008, vol. 28, no. 6. pp. 41–46.
2. Levitan B. N., Proshina P. P., Lokotosh M. S., Khayrulin Yu. Kh., Kolchina V. P., Sal'nikova G. G. Diagnosticheskoe znachenie protivomembrannykh pechenochnykh antitel pri khronicheskikh diffuznykh zabolovaniyakh pecheni. Uchebno-metodicheskoe posobie [Diagnostic value of anti-membrane hepatic antibodies in chronic diffuse liver diseases. Study guide]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 1996, 15 p.
3. Levitan B. N., Umerova A. R., Larina N. N. Khronicheskaya patologiya pecheni i kishechnyy mikrobiotsenoz (kliniko-patogeneticheskie aspekty) [Chronic liver pathology and intestinal microbiocenosis (clinical and pathogenetic aspects)]. Astrakhan, Astrakhan State Medical University, 2010, 135 p.
4. Nepomnyashchikh G. I., Postnikova O. A., Domnikova N. P., Bakarev M. A. Morfologicheskii analiz patologii pecheni pri ostrykh leykozakh i limfoproliferativnykh zabolovaniyakh [Morphological analysis of liver pathology in patients with acute leukemia and lymphoproliferative diseases]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal [Siberian Journal of Oncology]*, 2012, vol. 49, no. 1, pp. 26–30.
5. Ovsyannikova E. G., Popov E. A., Davydkin I. L., Levitan B. N., Zaklyakova L. V., Shcherbak L. A., Teplyy A. D. Sovremennye aspekty diagnostiki, prognozirovaniya i lecheniya khronicheskogo mieloleukoza [Modern aspects of diagnosis, prognosis and treatment of chronic myeloid leukemia]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. 27–44.
6. Popov E. A., Levitan B. N., Ovsyannikova E. G., Levitan G. B. Immunogeneticheskie markery khronicheskoy HBV-infektsii u bol'nykh khronicheskimi gepatitami i gemoblastozami [Immunogenetic markers of chronic HBV infection in patients with chronic hepatitis and hemoblastosis]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology Journal]*, 2004, no. 1, p. 87.
7. Baumhoer D., Tzankov A., Dirnhofer S., Tornillo L., Terraciano L. M. Patterns of liver infiltration in lymphoproliferative disease. *Histopathology*, 2008, vol. 53, pp. 81–90.
8. Dellon, E. S., Morris S. A., Tang W., Dunphy C. H., Russo M. V. Acute liver failure due to natural killer-like T-cell leukemia/ lymphoma: a case report and review of the literature. *World J. Gastroenterol.*, 2006, vol. 12, pp. 4089–4092.
9. Eisen A., Dovrish Z., Hadari R., Lew S., Amital H. Jaundice and Acute Liver Failure as the First Manifestation of Acute Myeloid Leukemia. *IMAJ*, 2008, vol. 10, pp. 733–735.
10. Esfahani K., Gold P., Wakil S., Michel R. P., Solymoss S. Acute liver failure because of chronic lymphocytic leukemia: case report and review of the literature. *Current Oncology*, 2011, vol. 18, no. 1, pp. 39–42.
11. Hakim H., Dallas R., Wolf J., Tang L., Schultz-Cherry S., Darling V., Johnson C., Karlsson E. A., Chang T. C., Jeha S., Pui C. H., Sun Y., Pounds S., Hayden R. T., Tuomanen E., Rosch J. W. Gut Microbiome Composition Predicts Infection Risk During Chemotherapy in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clinical Infectious Diseases*, 2018, vol. 67, no. 4, pp. 541–548.
12. Hampel P. J., Chaffee K. G., King R. L., Simonetto D., Larson M. C., Achenbach S. Liver dysfunction in chronic lymphocytic leukemia: Prevalence, outcomes, and pathological findings. *Am. J. Hematol.*, 2017, vol. 92, pp. 1362–1369.
13. Kreiniz N., Beyar K. O., Polliack A., Tadmor T. The Clinical Spectrum of Hepatic Manifestations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2017, vol. 17, no. 12, pp. 863–869. doi: 10.1016/j.clml.2017.07.008.
14. Kumari R., Palaniyandi S., Hildebrandt G. C. The human microbiom in hematologic malignancies. *Hematol. Transfus. Int. J.*, 2016, vol. 2, no. 5, pp. 91–93.

15. Lampson B. L., Kasar S. N., Matos T. R., Morgan E. A., Rassenti L., Davids M. S., Fisher D. C., Freedman A. S., Jacobson C. A., Armand P., Abramson J. S., Arnason J. E., Kipps T. J., Fein J., Fernandes S., Hanna J., Ritz J., Kim H. T., Brown J. R. Idelalisib given front-line for treatment of chronic lymphocytic leukemia causes frequent immune-mediated hepatotoxicity. *Blood*, 2016, vol. 128, no. 2, pp. 195–203.
16. Pattullo V. Hepatitis B, reactivation in the setting of chemotherapy and immunosuppression – prevention is better than cure. *World J. Hepatol.*, 2015, vol. 7, no. 7, pp. 954–967. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.954.
17. Poreddy V., DeLeve L. D. Hepatic circulatory diseases associated with chronic myeloid disorders. *Clin. Liver Dis.*, 2002, vol. 6, no. 4, pp. 909–931.
18. Singh M. M., Pockros M. M. Hematologic and oncologic diseases and the liver. *Clin. Liver. Dis.*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 69–87. doi: 10.1016/j.cld.2010.09.013.
19. Tuncer H. H., Rana N., Milani C., Darko A., Al-Homsi S. A. Gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. *World J. Gastroenterol.*, 2012, vol. 18, no. 16, pp. 1851–1860. doi: 10.3748/wjg.v18.i16.1851.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 615.322.454

DOI 10.17021/2019.14.1.45.53

© А.В. Локарев, М.А. Огай, Э.Ф. Степанова, Е.В. Ковтун,
А.А. Чахирова, Н.Л. Нам, С.Г. Ижагаева, 2019

РАЗРАБОТКА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ С МЕМБРАНОСТАБИЛИЗИРУЮЩЕЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Локарев Александр Владимирович, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», Россия, 141142, Московская область, Щелковский район, поселок Биокомбината, тел.: 8-968-826-50-26, e-mail: eko-plus@mail.ru.

Огай Марина Алексеевна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-988-116-35-75, e-mail: marinfarm@yandex.ru.

Степанова Элеонора Федоровна, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-928-919-83-35, e-mail: efstepanova@yandex.ru.

Ковтун Елена Владимировна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: 8-962-442-52-46, e-mail: elena.f.73@mail.ru.

Чахирова Анна Анатольевна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 357532, г. Пятигорск, пр. Калинина, д. 11, тел.: (8793) 39-10-88, e-mail: annachahirova@gmail.com.

Нам Наталия Леонидовна, кандидат химических наук, доцент кафедры химии, ФГБОУ ВО «Российский государственный аграрный университет – МСХА имени К.А. Тимирязева», Россия, 127550, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 49, тел.: 8-926-303-08-05, e-mail: namnl@ Rambler.ru.

Ижагаева Сурият Гаджиевна, ассистент кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1, тел.: 8-961-665-66-66, e-mail: suriyat.777@yandex.ru.