

УДК: 616.155.392.2 – 036.12

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.91280

ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ β_2 -МІКРОГЛОБУЛІНУ ЯК ПРОГНОСТИЧНОГО МАРКЕРУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ ЛІМФОЦИТАРНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ

© О. Я. Виговська

Проведено визначення рівня β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ) у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію (ХЛЛ) на різних стадіях хвороби. Встановлено, що рівень β_2 -МГ корелює зі стадією ХЛЛ, знаходиться в прямій залежності від об'єму пухлинної маси, є надійним прогностичним маркером відповіді на лікування у хворих на ХЛЛ. Рівень β_2 -МГ > 3,5 мг/л в сироватці крові є поганим прогностичним провісником і свідчить про високий ризик хвороби

Ключові слова: хронічна лімфоцитарна лейкемія, β_2 -мікроглобулін, прогностичний маркер, стадія захворювання, лікування, виживання

1. Вступ

Хронічна лімфоцитарна лейкемія (ХЛЛ; chronic lymphocytic leukemia) відрізняється гетерогенністю перебігу хвороби та суттєвою різницею у виживанні хворих. Значна частина пацієнтів не вимагає лікування після встановлення діагнозу, однак у частини хворих захворювання має агресивний характер, що вимагає цитостатичної терапії. У виборі початку терапії велике значення має ступінь завантаженості хвороби – класифікація К. Rai [1] та J. Binet [2]. Однак ці класифікації не можуть визначити перебіг хвороби на ранніх стадіях та відповідь на лікування. Як маркер для початку терапії використовується час подвоєння числа лімфоцитів за 6 місяців. У зв'язку з неоднорідністю перебігу хвороби останнім часом широко вивчаються прогностичні чинники з допомогою яких можна прогнозувати перебіг хвороби, час початку лікування та схеми лікування. До них відносяться: активність тимідинової кінази, рівень β_2 -мікроглобуліну (β_2 -МГ), експресія антигенів CD 38, ZAP 70, стан мутації IgHV, цитогенетичні ознаки субстратних клітин: del(13q), del(11q), del(17p), трисомія 12 хромосоми, а також нові прогностичні мутації: NOTCH1, SF3B1, BIRC3 та інші [3–5].

2. Обґрунтування дослідження

Останнім часом прогностичні індикаторні системи стають все більш складнішими та дороговартісними. Ці системи займають багато часу і вимагають спеціалізованого обладнання та реагентів. Окрім цього, методи вимірювання ще не повністю стандартизовані, тому не можуть бути доступними в клінічних лабораторіях [6]. Незважаючи на доступність цих нових методів, значення сироваткових маркерів, зокрема β_2 -МГ залишається беззаперечним, навіть за присутності нових маркерів [7, 8].

β_2 -МГ – низькомолекулярний білок (11800 Da), присутній на поверхні клітин, які містять ядро та більшість біологічних рідин в якості легкого ланцюга антигену головного комплексу гістосумісності – HLA [9]. β_2 -МГ бере активну участь в регуляції виживання, проліферації, апоптозу.

Цей білок злуцується в невеликій кількості з лімфоцитів, тому добре віддзеркалює розмір пухлинної маси, а у хворих на ХЛЛ – стадію хвороби [10, 11].

В подальших дослідженнях показано, що рівень β_2 -МГ та рівень тимідинкінази можуть бути використані як предиктори перебігу ХЛЛ [12].

Прийнято вважати, що рівень β_2 -МГ корелює зі стадією хвороби у хворих на ХЛЛ, але виявилось, частина хворих з високим вмістом β_2 -МГ уже на ранніх стадіях ХЛЛ [13]. Дослідивши рівень β_2 -МГ у 222 хворих на ХЛЛ в стадії А за J. Binet, автори роблять висновок, що β_2 -МГ являється цінним прогностичним маркером на ранніх стадіях ХЛЛ [13]. Враховуючи повідомлення, що рівень β_2 -МГ у хворих на ХЛЛ приблизно корелює з пухлинною масою, прогностичне значення концентрації β_2 -МГ може змінюватись в процесі хвороби і бути відносно низьким на ранніх стадіях, коли пухлинна маса невелика, незалежно від подальшого клінічного результату [13]. Тому на ранніх стадіях ХЛЛ прогностична цінність β_2 -МГ може бути меншою, ніж новітніх біологічних маркерів [13]. Однак, в низці повідомлень β_2 -МГ ідентифікується як простий, але потужний незалежний провісник виживання без лікування (treatment-freesurvival; TFS) та загального виживання (overall survival; OS) [3, 8, 14–18].

Рівень β_2 -МГ знаходиться під впливом клубочкової фільтрації: збільшується при порушенні функції нирок [17].

З метою покращення прогнозування ХЛЛ дослідниками запропоновані індекси та номограми, які включають: вік, стать хворого, рівень β_2 -МГ, абсолютну кількість лімфоцитів, стадію К. Rai та кількість уражених груп лімфатичних вузлів [8, 19]. У всіх номограмах β_2 -МГ включається як цінний прогностичний маркер. Ці номограми ґрунтуються на широкодоступних клінічних і лабораторних ознаках і стратифікують хворих на групи ризику.

Важливе значення для прогнозування перебігу ХЛЛ має визначення мутаційного статусу генів важких ланцюгів імуноглобулінів (immunoglobulin heavy chain variable region; IgHV). В залежності від присутності чи відсутності мутації IgHV хворих розділяють

на дві групи. Немutowаний IgHV асоціюється з високим ризиком і коротким виживанням [20].

Завдяки впровадженню техніки FISH за останні роки визначені генетичні аномалії як прогностичні маркери перебігу ХЛЛ, це del (17p), del (12q), del (13q) та трисомія 12 хромосоми [3, 21], а також нові мутації: NOTCH1, SF3B1, BIRC3 [3].

Останнім часом одним із маркерів загального виживання та відповіді на лікування визнано співвідношення $bax/bcl-2$ [22]. Вивчаючи прогностичну цінність співвідношення $bax/bcl-2$ у 502 хворих на ХЛЛ автори виявили значні кореляції цього показника зі стадією за K. Rai, рівнем β_2 -МГ, пухлинним навантаженням та цитогенетичними маркерами. Однак, перелічені вище маркери не були рекомендовані як стандартні тести при нагляді за хворими [23]. Пізніше почали розробляти комплексні підходи до прогнозування перебігу ХЛЛ, що включали клінічні, сироваткові, генетичні та молекулярні маркери [24–27]. Так, С. Tam і J. Seymour [26] запропонували нову прогностичну шкалу, яка включає: наявність del (17p), del (11q), немutowаний IGHV рівень β_2 -МГ > 3,5 мг/л, ECOG > 0, вік > 60 років та чоловічу стать. Тобто при врахуванні складних генетичних маркерів в шкалу включений β_2 -МГ як цінний прогностичний маркер. Однак, ці тести вимагають великих затрат часу, спеціального обладнання, реагентів та висококваліфікованого персоналу. Крім того, методи вимірювання неповністю стандартизовані [17].

Саме тому, доцільно визначити серед низки можливих індикаторних факторів достовірні та цінні, але не висококатегоричні методи для прогнозування перебігу ХЛЛ в практичній медицині.

3. Мета дослідження

Провести аналіз прогностичної значимості рівня β_2 -мікроглобуліну та його кореляцію в залежності від стадії хвороби, об'єму пухлинної маси та відповіді на лікування у хворих на ХЛЛ.

4. Матеріали і методи

Дослідження проводилось на базі консультативної поліклініки ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» та гематологічному відділенні Комунальної 5-ої міської клінічної лікарні м. Львова. Під нашим спостереженням знаходилось 98 хворих на ХЛЛ, серед них 37 жінок у віці 42–75 років (медіана віку 62,5 років) та 61 чоловіків у віці 38–82 роки (медіана віку – 65,2 років).

Діагноз ХЛЛ встановлювали на основі результатів клінічного обстеження, інструментального та лабораторного дослідження, зокрема, виявлення в периферичній крові та кістковому мозку лейкоцитичних лімфоцитів з характерними імунофенотиповими ознаками.

При клінічному обстеженні хворих проводили розподіл хворих за стадією хвороби, визначали розміри лімфатичних вузлів. В залежності від показів, віку, ускладнень та супутніх хвороб проводилась

відповідна курсова хіміотерапія, після чого оцінювали відповідь на лікування.

Імунофенотипове дослідження популяцій лімфоїдних клітин периферичної крові та/або кісткового мозку полягало у виявленні за допомогою протокової цитометрії зрілих В-лімфоцитів, які експресують характерні для ХЛЛ маркери CD 5⁺, CD 19⁺, CD 20⁺, CD23⁺.

β_2 -мікроглобулін визначали методом ECLIA (імунохімічний метод з електрохемілюмінесцентною детекцією). Аналізатор і тест-система Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Референтні значення 0,8–2,2 мг/л.

Статистичний аналіз матеріалу виконали за допомогою пакетів прикладних програм STATISTICA for Windows 5,0. Порівняння динаміки параметричних показників в межах групи здійснювали за допомогою непараметричного методу – парного критерію Вілкоксона та подавали їх як медіану (мінімум, максимум, нижній–верхній квартилі). Достовірною різницею вважалось значення $p < 0,05$.

5. Результати дослідження

Під час обстеження пацієнти знаходились на різних стадіях ХЛЛ. В табл. 1 вказано розподіл хворих за стадією хвороби та статтю.

Таблиця 1

Розподіл хворих за статтю та стадією хвороби (K. Rai)

Стадія за K. Rai	Чоловіки n=61		Жінки n=37	
	кількість	Вік	Кількість	Вік
0	6	55–69	9	58–72
I	9	60–77	8	56–68
II	14	37–80	7	42–71
III	16	55–78	8	46–69
IV	16	57–82	5	58–75

Як видно з представлених даних більшість хворих були чоловіки, при чому 32 з них (52,5 %) обстежувались на пізніх стадіях хвороби – III–IV ст. Rai. Серед жінок майже половина обстежені на ранніх стадіях хвороби (0–I ст. Rai).

В табл. 2 представлений рівень β_2 -мікроглобуліну у хворих на ХЛЛ в залежності від стадії захворювання.

Як видно з даних табл. 2 рівень β_2 -МГ тісно корелює зі стадією хвороби. На ранніх стадіях (ст. 0, I) медіана β_2 -МГ знаходилась в межах норми, – 2,2 мг/л [2,0–2,7], хоча вже у хворих на ст. I Rai рівень β_2 -МГ є статистично достовірно вищий, ніж на стадії 0 ($p=0,02$). Починаючи зі стадії II Rai медіана рівня β_2 -МГ значно зростає та збільшується відповідно до завантаженості хвороби. Статистично значима різниця виявляється між стадіями II та III ($p=0,05$).

Враховуючи дані літератури про залежність рівня β_2 -МГ від величини пухлинної маси, ми дослі-

дили рівень β_2 -МГ в залежності від величини лімфатичних вузлів (табл. 3).

Таблиця 2

Рівень β_2 -мікроглобуліну у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в залежності від стадії хвороби

Стадія за К. Rai	Кількість Хворих	Рівень β_2 МГ, мг/л		P
		медіана	Нижній-верхній квартиль	
0	15	2,2	2,0–2,7	
I	17	3,4	2,9–4,0	0,02
II	21	3,9	2,7–4,4	0,5
III	24	4,6	3,8–6,9	0,05
IV	21	6,0	4,9–6,8	0,1

Таблиця 3

Рівень β_2 -мікроглобуліну у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в залежності від розмірів лімфатичних вузлів.

Розміри лімфатичних вузлів	Кількість хворих	Рівень β_2 МГ, мг/л		P
		медіана	Нижній-верхній Квартиль	
не побільшені	17	2,6	2,1–3,1	
до 2×2 см	28	3,4	2,3–4,3	0,04
>2×2 см, конгломерати	53	5,2	4,0–6,8	0,00002

При відсутності побільшених лімфатичних вузлів медіана рівня β_2 -МГ в крові хворих знаходиться на верхній межі норми – 2,6 мг/л [2,1–3,1]. Уже при незначному збільшенні розмірів лімфатичних вузлів (до 2×2 см) рівень β_2 -МГ статистично достовірно зростає у порівнянні з попередньою групою хворих, – 3,4 мг/л [2,3–4,3]. Значно вищі показники вмісту β_2 -МГ у хворих із суттєвим збільшенням лімфатичних вузлів, медіана – 5,2 мг/л [4,0–6,8] ($p=0,00002$). Тобто, рівень β_2 -МГ в крові хворих на ХЛЛ знаходиться в прямій залежності від величини пухлинної маси.

48 хворим, в залежності від показів, віку, ускладнень та супутніх хвороб проводилась курсова хіміотерапія: хлорамбуцил, схеми COP (циклофосфамід, вінкристин, преднізолон), CNOP (циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон), RCHOP (рітуксімаб, циклофосфамід, доксорубіцин, вінкристин, преднізолон), FC (флурадабін, циклофосфамід), RFC (рітуксімаб, флударабін, циклофосфамід), BR (бендамустин, рітуксімаб). 36 (75 %) з них добре відповіли на лікування: у них спостерігалась повна або часткова ремісія. Однак, 12 хворих (25 %), не дивлячись на застосування потужних схем терапії, на лікування не відповіли. 9 (18,8 %) із них впродовж року померли. Ми ретроспективно оцінили рівень β_2 -МГ до лікування в у хворих в залежності від від-

повіді на лікування. В табл. 4 вказано рівень β_2 -МГ у хворих в залежності від відповіді на лікування.

Таблиця 4

Рівень β_2 -мікроглобуліну у хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію в залежності від відповіді на лікування

Відповідь на лікування	Кількість хворих	Рівень β_2 -МГ, мг/л		P
		медіани	Нижній і верхній квартиль	
Відповіли	36	4,06	2,6–5,2	
Не відповіли	12	6,3	4,9–6,9	0,08

У хворих, які відповіли на лікування, рівень β_2 -МГ був вище нормальних показників, медіана – 4,0 мг/л [2,6–5,2], однак значно менший, ніж у хворих, що не відповіли на лікування, медіана – 6,3 мг/л [4,9–6,9]. Різниця між двома групами хворих статистично достовірна ($p=0,08$). Таким чином, рівень β_2 -МГ може слугувати надійним чинником відповіді на лікування у хворих на ХЛЛ.

6. Обговорення результатів

Проведені нами дослідження виявили кореляцію рівня β_2 -МГ зі стадією ХЛЛ, хоча також серед обстежених нами хворих у одного із 15 в стадії 0 та 6 із 17 в стадії I Rai виявлено підвищені рівні β_2 -МГ – >3,5 мг/л, що за даними Z. Mozaheb і співав. [18] відповідає ризику високого ступеню. Нами виявлена пряма залежність рівня β_2 -МГ від об'єму пухлинної маси. З високим ступенем достовірності ($p=0,04$; $p=0,00002$) концентрація β_2 -МГ залежала від розмірів лімфатичних вузлів. При великих розмірах лімфатичних вузлів медіана рівня β_2 -МГ сягала 5,2 мг/л. Згідно досліджень MD Anderson високий рівень β_2 -МГ в сироватці крові є незалежним, несприятливим прогностичним фактором для повної ремісії, загального виживання [7]. В широкій клінічній практиці з метою прогнозування перебігу ХЛЛ використовуються також інші маркери: активність тимідинкінази, експресія антигенів CD 38, ZAP 70.

Визначення β_2 -МГ набагато дешевше і простіше реалізувати в спеціалізованій лабораторії. Хоч за даними літератури та нашими спостереженнями рівень β_2 -МГ змінюється в процесі хвороби і залежить від розміру пухлинної маси, цінність цього методу підтверджується одержаними нами даними про значення β_2 -МГ в прогнозуванні відповіді на лікування. У хворих, що не відповіли на лікування, рівень β_2 -МГ був статистично достовірно ($p=0,008$) вищий, ніж у хворих, що одержали повну або часткову ремісію (6,3 мг/л, та 4,06 мг/л відповідно). Таким чином рівень β_2 -МГ є надійним прогностичним маркером відповіді на лікування у хворих на ХЛЛ.

Слід відзначити, що в умовах коли проведення складних генетичних досліджень складно, визначення β_2 -МГ достатньо для прогнозування перебігу

ХЛЛ. Це торкається в першу чергу, обласних гематологічних відділень, де визначення рівня β_2 -МГ повинно бути проведене кожному виявленому хворому на ХЛЛ, як стандарт обстеження.

7. Висновки

1. У хворих на ХЛЛ хронічну лімфоцитарну лейкемію рівень β_2 -мікроглобуліну знаходиться в прямій залежності зі стадією хвороби.

2. Рівень β_2 -мікроглобуліну у хворих на ХЛЛ хронічну лімфоцитарну лейкемію знаходиться в прямій залежності від об'єму пухлинної маси.

3. β_2 -мікроглобуліну є надійним прогностичним маркером відповіді на лікування хворих на хронічну лімфоцитарну лейкемію.

4. Вміст β_2 -мікроглобуліну $>3,5$ мг/л є поганим прогностичним маркером і свідчить про високий ризик хронічної лімфоцитарної лейкемії.

Література

1. Rai, K. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia [Text] / K. Rai, A. Sawitsky, E. Cronkite, A. D. Chanana, R. N. Levy, B. S. Pasternack // *Blood*. – 1975. – Vol. 46, Issue 2. – P. 219–234.
2. Binet, J. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis [Text] / J. Binet, A. Auquier, G. Dighiero, C. Chastang, H. Piguët, J. Goasguen et. al. // *Cancer*. – 1981. – Vol. 48, Issue 1. – P. 198–206. doi: 10.1002/1097-0142(19810701)48:1<198::aid-cnrc2820480131>3.0.co;2-v
3. Gribben, J. Prognostic and predictive factors in chronic lymphocytic leukemia [Text] / J. Gribben // *EHA Learning Center Hematology Education*. – 2014. – Vol. 8, Issue 1. – P. 59–74.
4. Shindiapina, P. A new hope: novel therapeutic approaches to treatment of chronic lymphocytic leukaemia with defects in TP53 [Text] / P. Shindiapina, J. Brown, A. Danilov // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 167, Issue 2. – P. 149–161. doi: 10.1111/bjh.13042
5. Truger, M. Accumulation of adverse prognostic markers worsens prognosis in chronic lymphocytic leukaemia [Text] / M. Truger, S. Jeromin, S. Weissmann, F. Dicker, W. Kern, S. Schnittger et. al. // *British Journal of Haematology*. – 2014. – Vol. 168, Issue 1. – P. 153–156. doi: 10.1111/bjh.13077
6. Binet, J. Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia [Text] / J. Binet // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, Issue 3. – P. 859–861. doi: 10.1182/blood-2005-04-1677
7. Tsimberidou, A. Beta-2 microglobulin (B2M) is an independent prognostic factor for clinical outcomes in patients with CLL treated with frontline fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) regardless of age, creatinine clearance (CrCl) [Text] / A. Tsimberidou, C. Tam, W. Wierda, S. O' Brien, S. Lerner, M. J. Keating // *Journal of Clinical Oncology*. – 2007. – Vol. 25, Issue 18. – P. 7034.
8. Wierda, W. Prognostic nomogram and index for overall survival in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / W. Wierda, S. O'Brien, X. Wang, S. Faderl, A. Ferrajoli, K.-A. Do et. al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 109, Issue 11. – P. 4679–4685. doi: 10.1182/blood-2005-12-051458
9. Güssow, D. The human beta 2-microglobulin gene. Primary structure and definition of the transcriptional unit [Text] / D. Güssow, R. Rein, I. Ginjaar, F. Hochstenbach, G. Seemann, A. Kottman et. al. // *The Journal of Immunology*. – 1987. – Vol. 139, Issue 9. – P. 3132–3138.
10. Späti, B. Behaviour of serum beta 2-microglobulin and acute phase reactant proteins in chronic lymphocytic leukaemia. A multicentre study [Text] / B. Späti, J. Child, S. Kerruish, E. H. Cooper // *Acta Haematologica*. – 2009. – Vol. 64, Issue 2. – P. 79–86. doi: 10.1159/000207215
11. Di Giovanni, S. Beta-2-microglobulin is a reliable tumor marker in chronic lymphocytic leukemia [Text] / S. Di Giovanni, G. Valentini, P. Carducci, P. Giallonardo // *Acta haematologica*. – 1989. – Vol. 81, Issue 4. – P. 181–185. doi: 10.1159/000205558
12. Hallek, M. Serum beta(2)- microglobulin and serum thymidine kinase are independent predictors of progression-free survival in chronic lymphocytic leukemia and immunocytoma [Text] / M. Hallek, L. Wanders, M. Ostwald, R. Busch, R. Senekowitsch, S. Stern et. al. // *Leukemia & Lymphoma*. – 1996. – Vol. 22, Issue 5-6. – P. 439–447. doi: 10.3109/10428199609054782
13. Gentile, M. Predictive value of 2-microglobulin (beta2-m) levels in chronic lymphocytic leukemia since Binet A stages [Text] / M. Gentile, G. Cutrona, A. Neri, S. Molica, M. Ferrarini, F. Morabito // *Haematologica*. – 2009. – Vol. 94, Issue 6. – P. 887–888. doi: 10.3324/haematol.2009.005561
14. Lai, R. Prognostic value of plasma interleukin-6 levels in patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / R. Lai, S. O'Brien, T. Maushouri, A. Rogers, H. Kantarjian, M. Keating, M. Albitar // *Cancer*. – 2002. – Vol. 95, Issue 5. – P. 1071–1075. doi: 10.1002/cncr.10772
15. Shanafelt, T. Prognosis at diagnosis: integrating molecular biologic insights into clinical practice for patients with CLL [Text] / T. Shanafelt // *Blood*. – 2003. – Vol. 103, Issue 4. – P. 1202–1210. doi: 10.1182/blood-2003-07-2281
16. Moreno, C. New prognostic markers in chronic lymphocytic leukemia [Text] / C. Moreno, E. Montserrat // *Blood Reviews*. – 2008. – Vol. 22, Issue 4. – P. 211–219. doi: 10.1016/j.blre.2008.03.003
17. Delgado, J. Beta 2-microglobulin is a better predictor of treatment-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia if adjusted according to glomerular filtration rate [Text] / J. Delgado, G. Pratt, N. Phillips, J. Briones, C. Fegan, J. Nomdedeu et. al. // *British Journal of Haematology*. – 2009. – Vol. 145, Issue 6. – P. 801–805. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07699.x
18. Mozaheb, Z. Chronic lymphocytic leukemia and prognostic factors [Text] / Z. Mozaheb, M. H. H. NazarAbadi, M. Aghae et. al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. – 2012. – Vol. 13, Issue 7. – P. 3009–3013. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.7.3009

19. Shanafelt, T. Validation of a new prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / T. Shanafelt, G. Jenkins, T. Call, C. S. Zent, S. Slager, D. A. Bowen et. al. // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115, Issue 2. – P. 363–372. doi: 10.1002/cncr.24004
20. Hamblin, T. Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia [Text] / T. Hamblin, Z. Davis, A. Gardiner, D. G. Oscier, F. K. Stevenson // *Blood*. – 1999. – Vol. 94, Issue 6. – P. 1848–1854.
21. Dohner, H. Genomic aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia [Text] / H. Dohner, S. Stilgenbauer, A. Benner, E. Leupolt, A. Kröber, L. Bullinger et. al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343, Issue 26. – P. 1910–1916. doi: 10.1056/nejm200012283432602
22. Del Principe, M. Clinical significance of bax/bcl-2 ratio in chronic lymphocytic leukemia [Text] / M. Del Principe, M. Dal Bo, T. Bittolo, F. Buccisano, F. M. Rossi, A. Zucchetto et. al. // *Haematologica*. – 2015. – Vol. 101, Issue 1. – P. 77–85. doi: 10.3324/haematol.2015.131854
23. Hallek, M. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines [Text] / M. Hallek, B. Cheson, D. Catovsky, F. Caligaris-Cappio, G. Dighiero, H. Dohner et. al. // *Blood*. – 2008. – Vol. 111, Issue 12. – P. 5446–5456. doi: 10.1182/blood-2007-06-093906
24. Pflug, N. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / N. Pflug, J. Bahlo, T. Shanafelt, B. F. Eichhorst, M. A. Bergmann, T. Elter et. al. // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, Issue 1. – P. 49–62. doi: 10.1182/blood-2014-02-556399
25. Wierda, W. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia [Text] / W. Wierda, S. O'Brien, X. Wang, S. Faderl, A. Ferrajoli, K.-A. Do et. al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, Issue 31. – P. 4088–4095. doi: 10.1200/jco.2010.33.9002
26. Tam, C. A new prognostic score for CLL [Text] / C. Tam, J. Seymour // *Blood*. – 2014. – Vol. 124, Issue 1. – P. 1–2. doi: 10.1182/blood-2014-05-575407
27. Kutsch, N. The international Prognostic Index for patients with CLL (CLL-IPi): An international meta-analysis [Text] / N. Kutsch, J. Bahlo, J. Byrd et. al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33. – Available at: <http://meetinglibrary.asco.org/content/146941-156>

*Рекомендовано до публікації д-р мед. наук, професор Виговська Я. І.
Дата надходження рукопису 28.12.2016*

Виговська Ольга Ярославівна, молодший науковий співробітник, лікар-гематолог, відділення гематології з лабораторною групою, ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України», вул. Генерала Чупринки, 45, м. Львів, Україна, 79044
E-mail: oljavygovska@gmail.com

УДК 616.895.87-055.52:616-056.2./76

DOI: 10.15587/2519-4798.2017.91242

СТАН ПОДРУЖНЬОЇ ТА ДИТЯЧЕ-БАТЬКІВСЬКОЇ ВЗАЄМОДІЇ В СТРУКТУРІ СІМЕЙНОГО ФУНКЦІОНУВАННЯ ЖІНОК, ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ

© М. О. Дрюченко, М. В. Маркова

З метою аналізу особливостей подружньої і дитяче-батьківської взаємодії як складових родинного функціонування жінок, хворих на параноїдну шизофренію (ПШ), обстежено 100 жінок, хворих на ПШ та їх чоловіків, та 50 звичайних родин. Встановлено суттєвий негативний вплив ПШ на стан усіх рівнів родинного функціонування: подружньої взаємодії, реалізації батьківських функцій та материнсько-дитячої взаємодії. Ці закономірності повинні враховуватися при розробці психокорекційних та профілактичних заходів щодо даного контингенту

Ключові слова: параноїдна шизофренія, мати, подружжя взаємодія, дитяче-батьківські відносини, родинне функціонування

1. Вступ

В останні роки наукове й клінічне поле психіатрії та медичної психології все більше уваги приділяє вивченню ролі сім'ї як провідного чинника підтримки фізичного та психічного здоров'я

індивіда, профілактики виникнення та лікування психічних захворювань. Визнається, що рішення більшості клінічних проблем неминуче зачіпає сімейний контекст. Саме родина, а не працівники системи охорони здоров'я, забезпечують щоденну