

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15

УДК: 616-006.441-036.22(571.14)

Для цитирования: Воропаева Е.Н., Гуражева А.А., Поспелова Т.И., Колесникова М.А., Воевода М.И., Максимов В.Н., Березина О.В., Хальзов К.В., Чуркина М.И., Нечунаева И.Н., Мельниченко Е.В. Эпидемиология и клиничко-демографическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы на территории г. Новосибирска. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15

For citation: Voropaeva E.N., Gurazheva A.A., Pospelova T.I., Kolesnikova M.A., Voevoda M.I., Maksimov V.N., Berezina O.V., Khalzov K.V., Churkina M.I., Nechunaeva I.N., Melnichenko E.V. Epidemiology and clinicodemographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma I in the Novosibirsk city. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 5–15. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-5-15

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И КЛИНИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДИФФУЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЫ НА ТЕРРИТОРИИ Г. НОВОСИБИРСКА

**Е.Н. Воропаева¹, А.А. Гуражева¹, Т.И. Поспелова², М.А. Колесникова³,
М.И. Воевода^{1,2}, В.Н. Максимов^{1,2}, О.В. Березина², К.В. Хальзов^{2,4},
М.И. Чуркина², И.Н. Нечунаева³, Е.В. Мельниченко³**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск, Россия¹

Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1. E-mail: vena.81@mail.ru¹

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Новосибирск, Россия²

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52²

ГБУЗ Новосибирской области «Городская клиническая больница № 2», г. Новосибирск, Россия³

Россия, 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21³

Министерство здравоохранения Новосибирской области, г. Новосибирск, Россия⁴

Россия, 630007, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 18⁴

Аннотация

Введение. В формах годовой отчетности по злокачественным новообразованиям не предусмотрено разделение лимфом на варианты. В международных изданиях и статистических справочниках Российской Федерации варианты неходжкинских лимфом (НХЛ) также не разделяются. По этим причинам детальная оценка эпидемиологии НХЛ в России затруднена, данные для отдельных вариантов заболевания не описаны. **Цель исследования** – представить клиничко-эпидемиологическую характеристику диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) в г. Новосибирске по данным Городского гематологического центра (ГГЦ). **Материал и методы.** Проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и заключений иммуногистохимического исследования) 271 больного ДВККЛ, наблюдавшегося в ГГЦ в период с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2018 г. **Результаты.** Рассчитанная регистрируемая первичная заболеваемость и смертность от ДВККЛ в г. Новосибирске по анализируемым годам незначительно колебались. Средний показатель для заболеваемости составил 2,85 случая на 100 000 населения, смертности – 1,98 случая на 100 000 населения. При анализе динамики распространенности ДВККЛ в г. Новосибирске был выявлен положительный тренд ежегодного увеличения показателя: в 1,87 раза за последние 6 лет. У мужчин опухоль развивалась на 2,6 года раньше, чем у женщин. В целом риск заболеть ДВККЛ после 50 лет был в 3 раза выше, чем в возрасте до 30 лет. Среди больных с первично диагностированными лимфомами, проходивших лечение в гематологическом отделении ГГЦ, половина всех случаев госпитализаций в отделение и проведенных курсов терапии приходилась на больных ДВККЛ. Оценка клинической характеристики показала выраженную тяжесть анализируемой когорты. **Заключение.** В проведенном исследовании получены актуализированные количественные и качественные показатели

клинико-эпидемиологической характеристики ДВКЛ в г. Новосибирске за 2013–18 гг. по данным ГГЦ, которые могут применяться для дальнейшего мониторинга, разработки и внедрения мероприятий по профилактике, диагностике и лечению данной формы гемобластоза.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, эпидемиология, заболеваемость, смертность, распространенность.

EPIDEMIOLOGY AND CLINICO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA IN THE NOVOSIBIRSK CITY

E.N. Voropaeva¹, A.A. Gurazheva¹, T.I. Pospelova², M.A. Kolesnikova³,
M.I. Voevoda^{1,2}, V.N. Maksimov^{1,2}, O.V. Berezina², K.V. Khalzov^{2,4},
M.I. Churkina², I.N. Nechunaeva³, E.V. Melnichenko²

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia¹
175/1, Boris Bogatkov Street, 630089, Novosibirsk, Russia. E-mail: vena.81@mail.ru1630086¹
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk, Russia²
52, Red prospect, 630091, Novosibirsk, Russia²
Novosibirsk Region City Clinical Hospital No. 2, Novosibirsk, Russia³
21, Polzunova Street, 630051, Novosibirsk, Russia³
Ministry of Health of Novosibirsk region, Novosibirsk, Russia⁴
18, Street Red Avenue, 630007, Novosibirsk, Russia⁴

Abstract

Background. The annual reporting forms for malignant neoplasms do not provide for the division of lymphomas into variants. In international publications and statistical reference books of the Russian Federation, variants of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are also not separated. For these reasons, a detailed assessment of the epidemiology of NHL in Russia is difficult, and data for individual variants of the disease are not provided. **Purpose:** to present the clinical and epidemiological characteristics of Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) in Novosibirsk according to the data of the City Hematology Center (CHC). **Material and Methods.** A retrospective analysis of primary medical documentation (case histories, outpatient charts, and immunohistochemical study reports) of 271 patients with DLBCL was performed in the period from January 1, 2013 to December 31, 2018. **Results.** The calculated registered primary morbidity and mortality from DLBCL in Novosibirsk for the analyzed years fluctuated slightly. The average incidence and mortality rates were 2.85 and 1.98 per 100,000 population, respectively. When analyzing the dynamics of the prevalence of DLBCL in Novosibirsk, a positive trend of annual increase in the indicator was revealed: 1.87 times over the past 6 years. In men, the tumor developed 2.6 years earlier than in women. In General, the risk of getting DLBCL after 50 years was 3 times higher than at the age of 30 years. Among patients diagnosed with primary lymphoma who underwent treatment at the Hematology department of CHC, half of the patients had DLBCL. Evaluation of the clinical characteristics showed a pronounced severity of the analyzed cohort. **Conclusion.** The updated quantitative and qualitative indicators of clinical and epidemiological characteristics of DLBCL in Novosibirsk for 2013–18 were obtained. These indicators can be used for further monitoring, development and implementation of measures for the prevention, diagnosis and treatment of this form of hemoblastosis.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, epidemiology, incidence, mortality, prevalence, survival, treatment efficacy.

Введение

В 2018 г. в России было выявлено рекордно большое число впервые диагностированных онкологических больных – почти 625 тыс. [1]. По данным официальной статистики, в 2018 г. в общей структуре онкологической заболеваемости в России злокачественные опухоли лимфатической и кроветворной ткани составили 4,7 %. Средний возраст больных приходился на работоспособный период – 57,6 года, при этом у мужчин гемобластозы развивались на 4 года раньше, чем у женщин [1].

Проведенные расчеты свидетельствуют, что за период с 2008 по 2018 г. в среднем по России произошли существенные изменения и в динамике заболеваемости гемобластозами, прирост заболеваемости составил 12,72 % со среднегодовым темпом прироста 1,19 % [1]. Рост заболеваемости неходжкинскими лимфомами (НХЛ) пока не находит объяснения. Многие факторы как этиологической природы (рост инфицированности ВИЧ, ухудшение экологической обстановки, расширение применения пестицидов), так и не относящиеся к

ним (изменение классификации, повышение точности гистологической диагностики, применение иммуногистохимических методик) могли оказать определенное влияние на статистику, но они недостаточны для объяснения ситуации в целом [2].

НХЛ представляют собой разнообразную по морфологии, патогенезу и клинике группу гемобластозов, которая насчитывает несколько десятков разновидностей, согласно используемой в настоящее время классификации ВОЗ лимфоидных опухолей [3]. В соответствии с применяемой Международной классификацией болезней (МКБ-10) [4], НХЛ формируют рубрики С82 – фолликулярная лимфома, С83 – нефолликулярная лимфома, С84 – зрелые Т/НК-клеточные лимфомы, С85 – другие и неопределенные НХЛ, С86 – другие и неопределенные типы Т/НК-клеточных лимфом и С96 – другие и неопределенные злокачественные опухоли лимфоидной, гемопоэтической и связанных тканей.

Учитывая, что в формах годовой отчетности по злокачественным новообразованиям не предусмотрено рассмотрение отдельных вариантов лимфом, детальная оценка эпидемиологии НХЛ в России затруднена [2]. Общие представления по клинко-эпидемиологической характеристике НХЛ в России можно узнать из редких публикаций [5–8], тогда как данные для отдельных вариантов заболевания в литературе почти не представлены [9, 10]. В международных изданиях и статистических справочниках Российской Федерации варианты НХЛ также рассматриваются вместе.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность детального клинко-эпидемиологического исследования самого частотного варианта НХЛ – диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ) – с целью разработки и осуществления региональных и общегосударственных программ по решению вопросов оказания своевременной и квалифицированной медицинской помощи больным с данным заболеванием [11–13]. На основании анализа статистических данных по заболеваемости и смертности от НХЛ возможно проспективное планирование и прогнозирование числа больных, нуждающихся в дорогостоящем лечении, что позволит правильно спланировать бюджет и обеспечить регион необходимыми специализированными медицинскими кадрами.

Целью исследования явилось представление данных по эпидемиологии и клинко-демографической характеристике ДВККЛ на территории г. Новосибирска за период 2013–18 гг.

Материал и методы

Работа выполнена на базе ГГЦ г. Новосибирска, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2». Согласно маршрутизации больных с системными заболеваниями крови, утвержденной приказом Минздрава РФ, больные с городской пропиской

поступают в Городской гематологический центр г. Новосибирска. Проводился ретроспективный анализ первичной медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и заключений иммуногистохимического исследования) 271 больного ДВККЛ, наблюдавшегося в ГГЦ в период с 1 января 2013 г. по 31 декабря 2018 г. Диагноз заболевания верифицировали на основании морфологического и иммуногистохимического исследований биоптатов опухолевых лимфатических узлов и экстранодальных очагов поражения с применением панели моноклональных антител.

Для расчета эпидемиологических показателей использовали официальные данные по среднегодовой численности населения г. Новосибирска Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области, а также данные гематологического кабинета ГГЦ Новосибирска (статистический талон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов № 025-2/у, медицинские амбулаторные карты больных) [14].

Для расчета первичной заболеваемости использовали формулу: число впервые выявленных случаев ДВККЛ за год $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения. Распространенность определяли как общее число остающихся под наблюдением больных ДВККЛ на конец года $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения. Показатель смертности от ДВККЛ рассчитывался как число больных ДВККЛ, умерших в текущем году, $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения. В работе также использованы сведения по заболеваемости и смертности от лимфом на основании государственного статистического наблюдения за злокачественными новообразованиями в России по данным МНИОИ им. П.А. Герцена [1].

Для построения прогностической эпидемиологической модели распространенности заболевания использовали простую линейную регрессию. Уравнение для прямой линии имеет следующий вид:

$$y = mx + b,$$

где y – зависимая переменная (распространенность), x – предиктор (календарный год), m – коэффициенты, соответствующие каждому значению x , b – постоянная, рассчитанная на основании известных данных о распространенности ДВККЛ в Новосибирске за период 2013–16 гг.

При оценке количественных признаков использовали вычисление средней арифметической (M) и ее ошибки (m). При сравнении частотных показателей использовался стандартный критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 7.0), SPSS (версия 11.0) и электронных таблиц Excel 2007. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Новосибирск является промышленным, деловым, транспортным и научным мегаполисом, занимающим третье место по численности населения в России. Специализированная, в том числе высокотехнологичная, гематологическая помощь в г. Новосибирске в настоящее время оказывается на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012 г. № 930н. Гематологическая служба города представлена отделением гематологии на 70 стационарных коек, 4 городскими консультативными приемами, межрайонными гематологическими кабинетами в 3 крупнейших поликлиниках города, центром иммуноморфологической диагностики опухолей, а также специализированными лабораториями – цитоморфологической, молекулярно-генетической, гемостаза и атеротромбоза [15]. В течение года гематологическим консультативным кабинетом осуществляется до 16 000 консультаций в год, из них более 6 000 – впервые обратившиеся больные; специализированная гематологическая помощь оказывается более 1500 больным, страдающим системными заболеваниями крови. В структуре заболеваний преобладает онкологическая группа больных (86–90 %) [15].

По данным ежегодных отчетов ГГЦ г. Новосибирска, наибольшее число среди госпитализированных в отделение гематологии больных составляют пациенты с лимфомами: НХЛ и лимфомой Ходжкина (72–74 %) [16]. При этом среди больных с впервые диагностированной лимфомой (443 человека), проходивших обследование и лечение в стационаре за период 2013–2018 гг., преобладали лица с ДВККЛ – 40,9 %.

Рассчитанная регистрируемая первичная заболеваемость и смертность от ДВККЛ в г. Новосибирске по анализируемым годам несколько колебалась (табл. 1). Средний показатель за 2013–2018 гг. заболеваемости составил 2,85 случая на 100 000 населения, смертности – 1,98 случая на 100 000 населения. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена,

с 2008 по 2018 г. в России наблюдается снижение смертности от НХЛ на 6,19 % со среднегодовым темпом снижения на 0,64 % [1]. Достигнутые в последние годы успехи в терапии В-клеточных лимфом, связанные с применением препаратов моноклональных антител, высокодозной химиотерапии, трансплантации периферических стволовых клеток, а также усовершенствованием сопроводительного лечения, привели к росту выживаемости больных лимфомами. При анализе динамики распространенности ДВККЛ в г. Новосибирске был выявлен положительный тренд ежегодного увеличения показателя (коэффициент корреляции Пирсона составил 0,998, $p < 0,0001$). В целом за последние 6 лет в г. Новосибирске был отмечен прирост этого эпидемиологического показателя в 1,87 раза.

С целью оценки динамики роста распространенности ДВККЛ в последующие годы была построена прогностическая модель с использованием простой линейной регрессии (рис. 1). Формула рассчитанной прогностической модели выглядела следующим образом: Распространенность = $1,9163 \times \text{год} - 3\,847,2$, при коэффициенте детерминации $R^2=0,9557$, ($p < 0,0001$). Согласно данной модели, прогнозируемая распространенность ДВККЛ в г. Новосибирске в 2023 г. будет составлять 29,48 случая на 100 000 населения в год.

За период 2013–18 гг. в гематологическое отделение ГГЦ г. Новосибирска был госпитализирован 181 больной с впервые установленным диагнозом ДВККЛ (табл. 2). У 15 (8,3 %) больных в анамнезе были эпителиальные злокачественные новообразования, а лимфома являлась второй опухолью. Средний возраст больных в целом по группе составил $54,7 \pm 15,5$ года, для мужчин и женщин – $53,2 \pm 14,6$ и $55,8 \pm 16,3$ года соответственно (рис. 2). Соотношение мужчин и женщины равнялось 0,81:1. В обследованной группе 81,8 % больных имели III и IV стадии заболевания, согласно классификации Ann Arbor. На основании международного прогностического индекса (МПИ)

Таблица 1/Table 1

Эпидемиологические показатели для ДВККЛ (на 100 тыс. населения)* по г. Новосибирску за 2013–18 гг.
Epidemiological indicators for DBCL (per 100 thousand of population)* for the Novosibirsk city in 2013–18

Год/ Year	Первичная заболеваемость/ Primary morbidity	Смертность/ Mortality	Распространенность/ Prevalence
2013	2,89	1,93	10,24
2014	3,17	2,14	12,50
2015	2,93	2,01	13,46
2016	3,41	2,27	15,59
2017	2,25	1,61	19,28
2018	2,65	1,89	19,16

Примечание: * – по данным официального сайта Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Новосибирской области [14].

Note: * – according to the official website of the Territorial center of the Federal state statistics service for the Novosibirsk region [14].

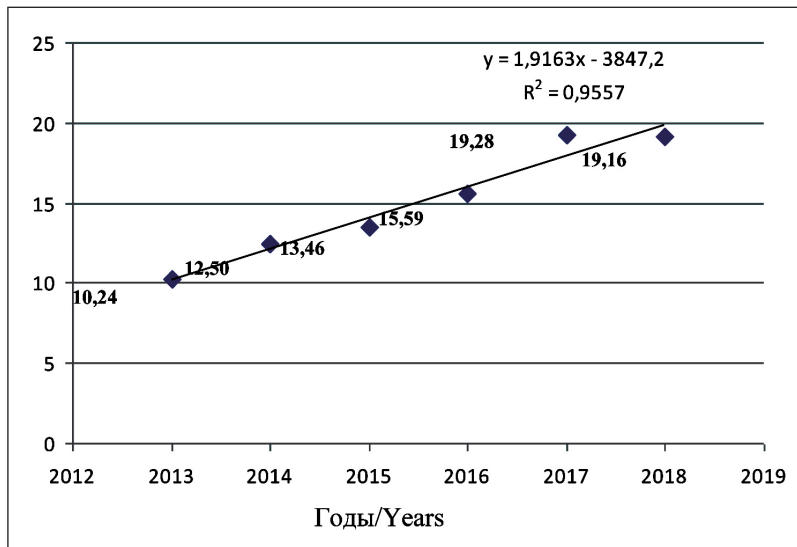


Рис. 1. Динамика распространенности ДВККЛ (на 100 тыс. населения) в г. Новосибирске в 2013–18 гг. и тренд, построенный методом линейного регрессионного анализа
Fig. 1. The dynamics of DLBCL prevalence (per 100 thousand people) in Novosibirsk in 2013–18 and trend constructed by linear regression analysis

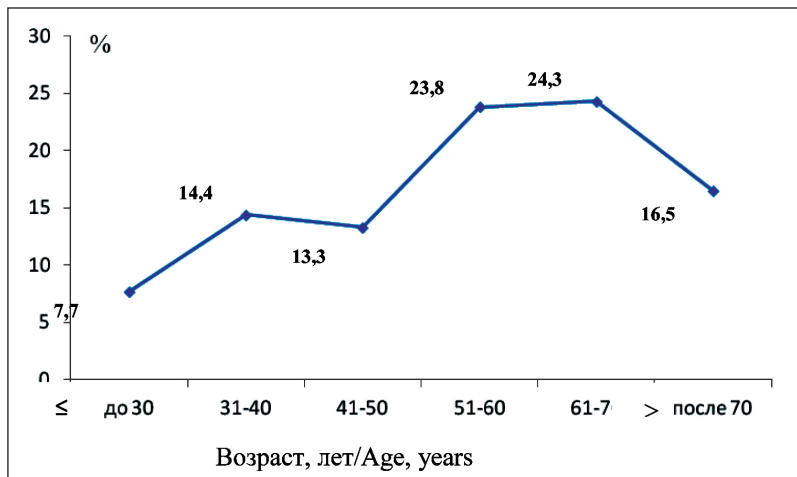


Рис. 2. Возрастное распределение исследуемой группы больных ДВККЛ
Fig. 2. The age distribution of the study group of DLBCL patients

[17] к неблагоприятным прогностическим группам относились 61,9 % больных.

Согласно классификации ВОЗ лимфоидных опухолей [18], неспецифицированный вариант ДВККЛ составил 76,8 %. Другие варианты, имеющие более неблагоприятный прогноз (богатый Т-клетками и гистиоцитами, первичная ДВККЛ центральной нервной системы, тимический и ассоциированный с ВИЧ инфекцией), встречались с частотой 56 % каждый. У большей части больных (135 человек, 74,6 %) был определен прогностически важный иммуногистохимический подтип опухоли по классификации С.Р. Hans et al. [19] – герминальный тип и негерминальный тип, варианты составили 37,8 % и 62,2 % соответственно.

Клинически в 97,2 % случаев опухоль проявлялась симптомами опухолевой интоксикации (выраженное снижение массы тела, ночная профузная потливость, лихорадка выше 38 °С), в 24,9 % случаев – спленомегалией. Генерализованное поражение лимфатических узлов на момент диагностики ДВККЛ имели 45,9 % больных. Изолированная периферическая или висцеральная лимфаденопатия была зарегистрирована в 16,6 % и 23,8 % слу-

чаев соответственно. Первично-экстранодальные варианты ДВККЛ составили 13,4 %. Помимо опухолевой интоксикации и гиперпластического синдрома, описанных выше, частыми были проявления анемии – в 30,9 % случаев.

В целом, экстранодальные поражения имели 72,4 % больных. Наиболее частыми были вовлечение в опухолевый процесс мягких тканей, органов желудочно-кишечного тракта (желудка, кишечника, поджелудочной железы), легких и плевры, костного мозга, костей, а также лимфоидной ткани рото- и носоглотки (табл. 2). Массивные конгломераты опухолевой ткани имели 34,3 % больных.

Более половины больных ДВККЛ имели тяжелую сопутствующую соматическую патологию и ограничение толерантности к физическим нагрузкам по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (57,5 % и 58 % соответственно) [20]. Патологию сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) имели 35,4 % больных. Далее по частоте встречаемости были заболевания системы пищеварения (язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, панкреатит) и эндо-

кринологические нарушения (сахарный диабет 2 типа, патология щитовидной железы) – 13,3 % и 12,2 % соответственно (табл. 2).

Среди показателей параклинической активности опухолевых клеток, свидетельствующих о большом объеме опухолевой массы, у больных ДВККЛ наиболее частыми были повышение скорости оседания эритроцитов – 71,3 %, уровня лактатдегидрогеназы – 62,4 % и С-реактивного белка сыворотки крови – 53,0 % (табл. 2).

Обсуждение

С периодичностью в несколько лет Международным агентством по исследованию рака (IARC) и Международной ассоциацией реестров рака (IACR) публикуется издание «Заболеваемость раком на пяти континентах», которое предоставляет сопоставимые высокоточные статистические данные об онкологической заболеваемости из реестров рака по всему миру. В XI томе последнего издания 2017 г. содержится информация за 2008–12 гг. из 343 реестров онкологических заболеваний,

Таблица 2/Table 2

Характеристика группы больных ДВККЛ Characteristics of a group of patients with DLBCL

Показатель/Indicator	Количество больных/ Number of patients	%
Половой состав/Gender structure		
Мужчины/Men	81	44,8
Женщины/Women	100	55,2
Возраст/Age		
До 60 лет/Up to 60 years	99	54,7
60 лет и старше/60 years and older	82	45,3
Стадия заболевания по Ann Arbor/Stage of the disease by Ann Arbor		
I	8	4,4
II	25	13,8
III	34	18,8
IV	114	63,0
Группа прогноза по МПИ/Prognostic group by IPI		
Низкого риска/Low risk	23	12,7
Низкого/промежуточного риска/Low/intermediate risk	46	25,4
Промежуточного/высокого риска/Intermediate/high risk	55	30,4
Высокого риска/High risk	57	31,5
Вариант по классификации ВОЗ 2018 г./Variant according to WHO classification (2018)		
Неспецифицированный/Unspecified	139	76,8
Богатый Т-клетками и гистиоцитами/ T cells and histiocytes rich	10	5,5
Первичный ЦНС/Primary Central nervous system	11	6,1
Тимический/Thymic	10	5,5
Ассоциированный с ВИЧ/Associated with HIV	11	6,1
Иммунофенотипическая классификация/Immunophenotypic classification		
Non-GCB подтип/Non-GCB subtype	84	62,2
GCB подтип/GCB subtype	51	37,8
Симптомы опухолевой интоксикации/Symptoms of tumor intoxication		
Нет/No	14	2,8
Есть/Yes	176	97,2
Характеристика поражений/Characteristics of lesions		
Спленомегалия/Splenomegaly	45	24,9
Периферическая лимфоаденопатия/ Peripheral lymphadenopathy	30	16,6
Висцеральная лимфоаденопатия/ Visceral lymphadenopathy	43	23,8
Генерализованная лимфоаденопатия/ Generalized lymphadenopathy	83	45,9
Первично-экстранодальные/Primary-extranodal	25	13,4
Экстранодальные поражения/Extranodal lesions		
Нет/No	50	27,6
Есть/Yes	131	72,4

Окончание таблицы 2/End of table 2

Локализация/ Localization			
Мягкие ткани/Soft tissues	39	21,5	
ЖКТ/Gastrointestinal tract	36	19,9	
Легкие и плевра/Lungs and pleura	33	18,2	
Костный мозг/Marrow	28	15,5	
Кости скелета/Bones of the skeleton	16	8,8	
Кольцо Пирогова – Вальдейра/Pirogov-Waldeyer Ring	15	8,3	
Центральная нервная система/Central nervous system	11	6,1	
Печень/Liver	9	5,0	
Почки/Kidneys	6	3,3	
Щитовидная железа/Thyroid	6	3,3	
Молочные железы/Mammary glands	4	2,2	
Яичники и яички/Ovaries and testicles	3	1,7	
Конгломерат опухоли размером более 10 см/Tumor larger than 10 cm			
Нет/No	119	65,7	
Есть/Yes	62	34,3	
Общее состояние больного по шкале ECOG/General condition of the patient on the ECOG scale			
1	76	42,0	
2	91	50,3	
3	14	7,7	
Коморбидность/Comorbidity			
Нет/No	77	42,5	
Есть/Yes	104	57,5	
Пораженная система/Affected system			
Сердечно-сосудистая/Cardiovascular	64	35,4	
Пищеварительная/Digestive	24	13,3	
Эндокринная/Endocrine	22	12,2	
Желчевыводящие пути/ Biliar	16	8,8	
Мочевыделительная/Urinary	13	7,2	
Вирусные гепатиты/Viral hepatitis	13	7,2	
Центральная нервная/Central nervous	10	5,5	
Дыхательная/Respiratory	10	5,5	
Аутоиммунная патология/Autoimmune pathology	4	2,2	
Онкологические заболевания в анамнезе/History of cancer			
Нет/No	166	91,7	
Есть/Yes	15	8,3	
Гематологические синдромы/Hematological syndromes			
Анемический/Anemic	56	30,9	
Геморрагический/Hemorrhagic	6	3,3	
Параклиническая активность/Paraclinic activity			
Повышение СОЭ (>15 мм/ч)/Increased erythrocyte sedimentation rate (>15 mm/h)	129	71,3	
Гиперфибриногенемия (>4 г/л)/Hyperfibrinogenemia (>4 g/l)	58	32,0	
Повышение уровня СРБ (>4 г/л)/Increased C-reactive protein level (>4 g/l)	96	53,0	
Повышение уровня ЛДГ (>450 МЕ/л)/Increased lactate dehydrogenase level (>450 IU/l)	113	62,4	
Повышение уровня ЩФ (>270 ЕД/л)/Increased alkaline phosphatase level (>270 U/l)	40	22,1	

работающих по международным стандартам в 65 странах, в том числе из 4 российских регистров (городов Архангельска, Челябинска, Самары и Республики Карелия) [21]. Согласно этим данным, к 2012 г. среди европейских стран Россия, наряду с другими бывшими советскими республиками, находилась в числе территорий с относительно низкими показателями заболеваемости НХЛ. Показатели заболеваемости для населения России обоих полов были в 2 раза ниже, чем для населения таких стран, как Англия или Дания, что может быть

связано с недостаточным уровнем диагностики заболевания на тот момент времени.

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена [1], в 2018 г. заболеваемость НХЛ населения федеральных округов России колебалась в пределах 3,34–5,32 на 100 000 населения, составляя в целом по стране 4,51 на 100 000 населения (табл. 3). Однако при анализе отдельных территорий выявляется большой разброс в показателях: от 0,26 на 100 000 населения в Республике Тыва до 7,43 на 100 000 населения в Иркутской области. Соответствующий

разброс наблюдается и в смертности населения от НХЛ [1]. Это может объясняться рядом причин – соотношением городского и сельского населения, неоднородностью географических и климатических условий, миграционных процессов, уровнем диагностических возможностей в каждом регионе, распространением вредных привычек, уровнем заболеваемости ВИЧ, экологическими, экономическими и другими факторами.

В целом в Новосибирской области показатель заболеваемости НХЛ в 2018 г. составлял 6,37 на 100 000 населения, смертности – 3,34 на 100 000 населения, что несколько превышало средние показатели по стране [1].

Учитывая, что детальная оценка эпидемиологии по вариантам НХЛ в России затруднена, а ДВККЛ является самым частым типом неходжкинских лимфом у взрослых, целью настоящей работы было представление данных по эпидемиологии и клинико-демографической характеристике ДВККЛ на территории г. Новосибирска за период 2013–18 гг. Анализ ежегодных отчетов ГГЦ г. Новосибирска за эти годы показал, что в группе онкологических больных, госпитализированных в отделение гематологии, пациенты с лимфомами составляли 72–74 % [16]. Более 40 % больных с впервые выявленными лимфомами имели диагноз ДВККЛ.

Нами была рассчитана регистрируемая первичная заболеваемость ДВККЛ по данным ГГЦ г. Новосибирска. В настоящее время складывается впечатление о формировании некоторого плато заболеваемости данным типом НХЛ в г. Новосибирске, которое может сохраниться в условиях отсутствия неблагоприятного воздействия различных экологических и техногенных факторов, сдерживания количества инфицированных ВИЧ и т. п. [17]. Также полученные результаты можно объяснить стабильной работой Ракового регистра, хорошей диагностикой заболевания в связи с широким внедрением и доступностью высокотехнологичных методов обследования (томографического, цитоморфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического) и формированием высококвалифицированных медицинских кадров.

При анализе динамики распространенности ДВККЛ в г. Новосибирске за последние 6 лет был выявлен прирост данного эпидемиологического показателя в 1,87 раза, что связано с прогрессом в лечении заболевания. Согласно рассчитанной прогностической модели, прогнозируемая распространенность ДВККЛ в г. Новосибирске будет расти и далее и в 2023 г. будет составлять 29,48 случая на 100 000 населения в год, что в 2,9 раза больше показателя, зафиксированного в 2013 г.

Оценка клинической характеристики 181 больного с впервые установленным диагнозом ДВККЛ, получавшего лечение в гематологическом отделении ГГЦ г. Новосибирска за период 2013–18 гг., показала, что возраст старше 60 лет (один из факторов

неблагоприятного прогноза при лимфомах) имели практически половина больных. Анализ частоты встречаемости ДВККЛ в г. Новосибирске в разных возрастных группах показал, что заболеваемость возрастает неравномерно и имеет два подъема: первый – после 30 лет и второй – максимальный – на шестом-седьмом десятилетиях жизни. При этом у мужчин опухоль развивалась на 2,6 года раньше, чем у женщин. В целом, риск заболеть ДВККЛ после 50 лет был в 3 раза выше, чем в возрасте до 30 лет.

Более 60 % больных были отнесены к группам промежуточного/высокого и высокого риска неудач терапии по МПИ, а также имели прогностически неблагоприятный иммуногистохимический негерминальный подтип опухоли.

На момент установления диагноза III и IV стадии имели около 80 %, экстранодальные поражения – более 70 %, генерализованное поражение лимфатических узлов – более 40 %, массивные конгломераты опухолевой ткани – треть больных, что свидетельствует о высокой агрессивности опухоли и выраженной тяжести анализируемой группы больных.

Сопутствующую соматическую патологию имели 57,5 % больных, в том числе вирусные гепатиты В и С, и ограничение толерантности к физическим нагрузкам по шкале ECOG [21] (58,0 %), что затрудняло или ограничивало возможности проведения у них иммунохимиотерапии. Выбор тактики лечения больных ДВККЛ основывался на возрасте и соматическом статусе больных, а также на индивидуальном риске рецидива, определяемого согласно критериям МПИ и в соответствии с российскими клиническими рекомендациями [22].

Относительно низкая частота выявления в группе обследования выраженного анемического и геморрагического синдромов, скорее всего, обусловлена низкой частотой (15,5 %) лейкомизации лимфомы. Вместе с тем высокая частота регистрации симптомов опухолевой интоксикации и лабораторных показателей параклинической активности опухоли (повышение скорости оседания эритроцитов, концентрации острофазовых белков, лактатдегидрогеназы и щелочной фосфатазы) является проявлением высокой пролиферативной активности, агрессивности и распространенности опухолевого процесса у больных ДВККЛ обследованной группы.

Таким образом, в проведенном исследовании получены актуализированные количественные и качественные показатели клинико-эпидемиологической характеристики ДВККЛ в г. Новосибирске за 2013–18 гг. по данным ГГЦ, которые могут применяться для дальнейшего мониторинга, разработки и внедрения в субъектах Российской Федерации мероприятий по профилактике, диагностике и лечению данной формы гемобластоза.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М., 2019; 250 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow, 2019; 250 p. (in Russian)].
2. WHO. CI5: cancer incidence in five continents [Internet]. URL: <http://ci5.iarc.fr/Default.aspx> (cited 07.04.2020).
3. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., Thiele J. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. Revised 4th Edition. 2017; 2: 589.
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [Интернет]. URL: <https://mkb-10.com>. (дата обращения: 07.04.2020). [International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. [Internet]. URL: <https://mkb-10.com>. (cited: 07.04.2020). (in Russian)].
5. Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Лосева М.И., Ворopaева Е.Н., Дьячкова Н.Ю. Частота и структура неходжкинских злокачественных лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского федерального округа. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2006; 26(4): 175–81. [Kovinev I.B., Pospelova T.I., Ageeva T.A., Loseva M.I., Voropaeva E.N., Dyachkova N.Yu. Non-hodgkin's lymphoma, immunomorphology, WHO-classification of the lymphomas, epidemiology of the lymphomas. The Bulletin of Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences. 2006; 26(4): 175–81. (in Russian)].
6. Зубкова Е.В., Дворниченко В.В. Эпидемиология неходжкинских лимфом в Иркутской области. Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012; 3(85): 93–96. [Zubkova E.V., Dvornichenko V.V. Epidemiology of non-hodgkin's lymphomas in Irkutsk region. Bulletin of the East Siberian Scientific Center SB RAMS. 2012; 3(85): 93–96. (in Russian)].
7. Зверев А.М., Ружникова А.А., Левит М.Л., Бурдаева О.Н. Эпидемиология лимфомы Ходжкина и неходжкинских лимфом в Архангельской области за период с 2000 по 2009 г. Гематология и трансфузиология. 2014; 59(1). Прил. 1: 95. [Zverev A.M., Ruzhnikova A.A., Levit M.L., Burdaeva O.N. Epidemiology of Hodgkin's lymphoma and non-Hodgkin's lymphomas in the Arkhangelsk region from 2000 to 2009. Hematology and transfusiology. 2014; 59 (1): 95. (in Russian)].
8. Ботвинкин А.Д., Батороев Ю.К., Моран П., Семенова Т.В., Баянова Т.А., Зубринский К.Г., Лапина Г.Ф., Дворниченко В.В., Плотникова Ю.К. Эпидемиология злокачественных лимфом в регионе с высокой prevalentностью ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2015; 7(3): 118–125. [Botvinkin A.D., Batoroev Y.K., Moran P., Semenova T.V., Bayanova T.A., Zubrinskiy K.G., Lapina G.V., Dvornichenko V.V., Plotnikova Y.K. Epidemiology of malignant lymphomas in region with high prevalence of hiv-infection. HIV Infection and Immunosuppressive Disorders. 2015; 7(3): 118–125. (in Russian)].
9. Ворopaева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ген TP53 при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Новосибирск, 2018. 164 с. [Voropaeva E.N., Pospelova T.I., Voevoda M.I. TP53 gene in diffuse large B-cell lymphoma. Novosibirsk, 2018. 164 p. (in Russian)].
10. Ворopaева Е.Н., Воевода М.И., Максимов В.Н., Поспелова Т.И. Linkage disequilibrium and haplotypes of the rs1042522, rs1625895, and rs1787862 markers of tp53 in patients with diffuse large b-cell lymphoma. Molecular Biology. 2014; 48(5): 664–670.
11. Ворopaева Е.Н., Поспелова Т.И., Воевода М.И. Ассоциация полиморфизма arg399gln гена репарации ДНК XRCC1 с риском развития неходжкинских лимфом высокой степени злокачественности. Гематология и трансфузиология. 2013; 58(1): 10–14. [Voropaeva E.N., Pospelova T., Voevoda M.I. Association of DNA repair gene xrcc1 polymorphism arg399gln with high-grade nonhodgkin's lymphoma risk. Russian journal of hematology and transfusiology. 2013; 58(1): 10–14. (in Russian)].
12. Березина О.В., Вайнер А.С., Ворopaева Е.Н. Влияние однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла на риск развития агрессивных неходжкинских лимфом. Сибирское медицинское обозрение. 2011; 3(69): 22–26. [Berezina O.V., Weiner A.S., Voropaeva E.N. The effect of single nucleotide substitutions in the folate cycle genes on the risk of developing aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Siberian Medical Review. 2011; 3 (69): 2226. (in Russian)].
13. Ворopaева Е.Н., Воевода М.И., Поспелова Т.И., Максимов В.Н. Интронные полиморфизмы антионкогена TP53 у пациентов старшей возрастной группы с индолентными вариантами неходжкинских злокачественных лимфом. Успехи геронтологии. 2013; 26(2): 258–262. [Voropaeva E.N., Voevoda M.I., Pospelova T.I., Maksimov V.N. Intronic polymorphisms of antionkogene TP53 in patients with indolent variants of non-Hodgkin's lymphomas. Advances in Gerontology. 2013; 26(2): 258–262. (in Russian)].
14. Среднегодовая численность населения [Интернет]. URL: http://novosibstat.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/statistics/population/. (дата обращения: 20.11.2019). [Average annual population [Internet]. URL: http://novosibstat.old.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/novosibstat/ru/statistics/population/. (cited: 20.11.2019). (in Russian)].
15. Поспелова Т.И., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н., Маслова Л.М., Ковынев И.Б., Климчук Т.В., Хальзов К.В., Маринкин И.О., Лиханов А.В., Иванинский О.И. Модель функционирования гематологической службы г. Новосибирска. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(2): 70–75. [Pospelova T.I., Shpagina L.A., Nechunaeva I.N., Maslova L.M., Kovynev I.B., Klimchuk T.V., Khalzov K.V., Marinkin I.O., Lihanov A.V., Ivaninskiy O.I. The operation model of hematological care system in Novosibirsk Region. Siberian Medical Journal. 2017; 32(2): 70–75. (in Russian)].
16. Козяева Е.В., Лосева М.И., Далматов Г.А. Заболеваемость и смертность от гемобластозов с учетом экологических и техногенных факторов. Журнал экспериментальной и клинической медицины. 2003; 1: 29–36. [Kozyayeva E.V., Loseva M.I., Dalmatov G.A. Morbidity and mortality from hemoblastosis taking into account environmental and technogenic factors. Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2003; 1: 29–36. (in Russian)].
17. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993 Sep 30; 329(14): 987–94. doi: 10.1056/NEJM199309303291402.
18. Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009: 523–31. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.523.
19. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T.C., Gascoyne R.D., Delabie J., Ott G., Müller-Hermelink H.K., Campo E., Braziel R.M., Jaffe E.S., Pan Z., Farinha P., Smith L.M., Falini B., Banham A.H., Rosenwald A., Staudt L.M., Connors J.M., Armitage J.O., Chan W.C. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood. 2004; 103(1): 275–82. doi: 10.1182/blood-2003-05-1545.
20. Oken M.M., Creech R.H., Tormey D.C., Horton J., Davis T.E., McFadden E.T., Carbone P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982 Dec; 5(6): 649–55.
21. Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XI (Internet). Lyon: International Agency for Research on Cancer. URL: <https://ci5.iarc.fr> (cited: 20.11.2019).
22. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М., 2013. 104 с. [Poddubnaya I. V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow, 2013. 104 p. (in Russian)].

Поступила/Received 07.04.2020
Принята в печать/Accepted 03.06.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ворopaева Елена Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: vena.81@mail.ru. SPIN-код: 4424-2094. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Гуражева Анна Александровна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). E-mail: annapalnal@mail.ru. ORCID: 0000-0003-1547-624X.

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, Россия). AuthorID (РИНЦ): 413831. Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Колесникова Мария Александровна, заведующая клинико-диагностическим отделением гематологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0002-3647-692X.

Воевода Михаил Иванович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 6133-1780. Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 7004003785. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Максимов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических методов исследования терапевтических заболеваний, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦИГ СО РАН (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9953-7867. Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Березина Ольга Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ Новосибирского государственного медицинского университета (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-0396-3403.

Хальзов Константин Васильевич, кандидат медицинских наук, министр здравоохранения Новосибирской области (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-1665-3543.

Чуркина Мария Ивановна, студентка 6-го курса, Новосибирский государственный медицинский университет (г. Новосибирск, Россия).

Нечунаева Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гематологии, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Мельниченко Елена Васильевна, врач, Городской гематологический центр г. Новосибирска, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» (г. Новосибирск, Россия). ORCID: 0000-0003-1310-7037.

ВКЛАД АВТОРОВ

Воропаева Елена Николаевна: работа с регистром больных, статистическая обработка материала, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Гуражева Анна Александровна: работа с первичной медицинской документацией, статистическая обработка материала, обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Поспелова Татьяна Ивановна: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Колесникова Мария Александровна: работа с регистром больных, статистическая обработка данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Воевода Михаил Иванович: разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное одобрение статьи.

Максимов Владимир Николаевич: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи.

Березина Ольга Валерьевна: работа с регистром больных, анализ и интерпретация данных, написание черновика рукописи, окончательное одобрение статьи.

Хальзов Константин Васильевич: обзор публикаций по теме статьи, анализ данных, написание текста статьи, окончательное одобрение статьи.

Чуркина Мария Ивановна: работа с первичной медицинской документацией, статистическая обработка материала, окончательное одобрение статьи.

Нечунаева Ирина Николаевна: работа с первичной медицинской документацией, обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Мельниченко Елена Васильевна: работа с первичной медицинской документацией, обобщение и анализ данных, окончательное одобрение статьи.

Финансирование

Работа поддержана грантом Президента РФ молодым ученым МД-2706.2019.7. Работа выполнена в рамках бюджетных тем № AAAA-A17-117112850280-2 и № AAAA-A18-118030790011-7.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Elena N. Voropaeva, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). E-mail: vena.81@mail.ru. Researcher ID (WOS): A-5360-2014. Author ID (Scopus): 36020818100. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

Anna A. Gurageva, Junior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Studies of Therapeutic Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1547-624X.

Tatiana I. Pospelova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 7005792562. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

Maria A. Kolesnikova, MD, Head of the Clinical and Diagnostic Department of Hematology, Region City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-3647-692X.

Mikhail I. Voevoda, MD, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): N-6713-2015. Author ID (Scopus): 7004003785. ORCID: 0000-0001-9425-413X.

Vladimir N. Maksimov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Molecular-genetic Methods for the Study of Therapeutic Diseases of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal State Budget Scientific Institution «The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences» (Novosibirsk, Russia). Researcher ID (WOS): H-7676-2012. Author ID (Scopus): 7202540327. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

Olga V. Berezina, MD, PhD, Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University of the Russian Ministry of Health (Novosibirsk, Russia). Author ID (Scopus): 36605828400. ORCID: 0000-0003-0396-3403.

Konstantin V. Khalzov, MD, PhD, Minister of Health of Novosibirsk region (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1665-3543.

Maria I. Churkina, student, Novosibirsk state medical University (Novosibirsk, Russia).

Irina N. Nechunaeva, MD, PhD, City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3157-9775.

Elena V. Melnichenko, MD, Clinical and Diagnostic Department of Hematology, Region City Clinical Hospital No. 2 (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0003-1310-7037.

AUTHOR CONTRIBUTION

Elena N. Voropaeva: work with the register of patients, analysis and interpretation of data, writing a draft manuscript, final approval of the manuscript.

Anna A. Gurageva: work with primary medical documentation, statistical processing of material, generalization and analysis of data, final approval of the article.

Tatiana I. Pospelova: development of the research concept and design, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Maria A. Kolesnikova: work with the register of patients, statistical processing of data, writing a draft manuscript, final approval of the article.

Mikhail I. Voevoda: development of the research concept and design, critical review of the manuscript with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the manuscript.

Vladimir N. Maksimov: review of publications on the topic of the article, analysis and interpretation of data, writing the text of manuscript, final approval of the manuscript.

Olga V. Berezina: analysis and interpretation of data, writing a draft manuscript, final approval of the article.

Konstantin V. Khalzov: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, final approval of the article.

Maria I. Churkina: work with primary medical documentation, statistical processing of material, final approval of the article.

Irina N. Nechunaeva: work with primary medical documentation, generalization and analysis of data, final approval of the article.

Elena V. Melnichenko: work with primary medical documentation, generalization and analysis of data, final approval of the article.

Funding

This work was supported by President's grant for young scientists doctors of sciences MD-2706.2019.7. The study was supported by Budgetary Projects № AAAA-A17-117112850280-2 and № AAAA-A18-118030790011-7.

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.