

Отдаленная миелотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой

Е.И. ДОРОХИНА, А.У. МАГОМЕДОВА, В.Н. ДВИРНЫК, И.В. ГАЛЬЦЕВА, С.А. ГЛИНКИНА, С.М. КУЛИКОВ, Т.Н. ОБУХОВА, С.К. КРАВЧЕНКО

ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка отдаленной миелотоксичности (МТ) высокодозной химиотерапии (ХТ) по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВККЛ).

Материалы и методы. Проанализированы результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального обследования, в том числе цитологического, гистологического и стандартного цитогенетического исследования костного мозга (КМ) 40 больных ДВККЛ, которым проведена высокодозная ХТ по программе mNHL-BFM-90 в ГНЦ МЗ РФ в период с 2002 по 2009 г., из них 20 мужчин, 20 женщин, медиана возраста 57 лет. Группу сравнения составили 19 пациентов, которым проведена ХТ по программе CHOP/R-CHOP-21 в ГНЦ МЗ РФ в тот же период, из них 8 мужчин и 11 женщин, медиана возраста 70 лет. Медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. Анализировали результаты исследования КМ до начала химиотерапии и через 5—10 лет после окончания лечения в полной ремиссии заболевания. При цитологическом и гистологическом исследовании определяли клеточность, величину эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, их соотношение, наличие признаков дисплазии, диспластические изменения стромы. Выполняли стандартное цитогенетическое исследование КМ с целью выявления кариологических нарушений. В качестве отдаленной МТ учитывали только изменения миелопоэза, которые впервые выявлены через 5—10 лет после окончания ХТ. Случаи с исходно присутствующими и сохранившимися после ХТ изменениями миелопоэза, а также с исходно присутствующими и отсутствующими после ХТ не учитывали.

Результаты. Цитопенические синдромы (без признаков дисплазии ростков миелопоэза и потребности в заместительных трансфузиях компонентов крови) выявлены у 52% больных группы высокодозной ХТ, 46% случаев из них составила тромбоцитопения. Из признаков отдаленной МТ в группе больных после высокодозной ХТ по программе mNHL-BFM-90 в отдаленном периоде наблюдений выявлены гипоклеточность КМ у 15 (38%) больных, сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков у 13 (33%) и 19 (48%) больных соответственно, выраженные вторичные изменения стромы у 17 (43%). Стандартное цитогенетическое исследование КМ выполнено первым 6 больным, у всех определялся нормальный кариотип, в связи с чем дальнейшее исследование КМ прекращено.

Заключение. Отдаленная МТ высокодозной программы mNHL-BFM-90 статистически значимо превышает токсичность стандартной терапии CHOP/R-CHOP-21. Однако признаков миелодиспластических синдромов, а также цитопении, требующей трансфузий компонентов крови, ни у одного пациента не отмечено.

Ключевые слова: отдаленная миелотоксичность, миелотоксичность высокодозной химиотерапии, mNHL-BFM-90, ДВККЛ.

Late myelotoxicity of high-dose chemotherapy according to the modified NHL-BFM-90 program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma

E.I. DOROKHINA, A.U. MAGOMEDOVA, V.N. DVIRNYK, I.V. GALTSEVA, S.A. GLINKINA, S.M. KULIKOV, T.N. OBUKHOVA, S.K. KRAVCHENKO

National Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Aim. To evaluate late myelotoxicity (MT) relate to high-dose chemotherapy (CT) according to the modified NHL-BFM-90 (mNHL-BFM-90) program in adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL).

Subjects and methods. The results of a complex clinical, laboratory, and instrumental examination, including cytologic, histologic, and routine cytogenetic studies of the bone marrow (BM), were analyzed in 40 DLBCL patients treated according to the mNHL-BFM-90 program in the National Research Center for Hematology (NRCH), Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF), in 2002 to 2009; among them, there were 20 men and 20 women (median age, 57 years). A comparison group consisted of 19 patients who had received high-dose CHOP/R-CHOP-21 CT in HRC, MHRF, in the same period of time; out of them, there were 8 men and 11 women (median age, 70 years). The median posttherapy follow-up period was 6 years. The results of BM studies were analyzed before and 5—10 years after treatment in complete remission. The cytological and histological studies of BM determined its cellularity, the sizes of erythroid, granulocytic, and megakaryocytic lineages, their ratios, the signs of dysplasia, and stromal dysplastic changes. Routine BM cytogenetic study was conducted to identify karyological problems. Only myelopoietic changes that had been revealed for the first time 5—10 years after completion of CT were kept in mind as late MT. Cases of baseline and post-CT changes and those of baseline and no post-CT changes were not taken into account.

Results. Cytopenic syndromes (having no signs of myelopoietic lineage dysplasia or needing no blood component replacement transfusions) were revealed in 52% of the patients in the high-dose CT; thrombocytopenia amounted to 46%. In the late follow-up period, the patient group after high-dose mNHL-BFM-90 CT were found to have BM hypocellularity in 15 (38%) cases, a narrowing of erythroid and megakaryocytic lineages in 13 (33%) and 19 (48%) cases, respectively, and obvious secondary stromal changes in 17 (43%). The first 6 patients underwent routine BM cytogenetic study; all the patients were ascertained to have a normal karyotype; in this connection further BM study was stopped.

Conclusion. The late MT of high-dose mNHL-BFM 90 CT is statistically significantly higher than that of the standard CHOP/R-CHOP-21 therapy. However, signs of myelodysplastic syndromes and those of cytopenia requiring blood component transfusions were observed in none patient.

Keywords: late myelotoxicity, myelotoxicity, high-dose chemotherapy, mNHL-BFM-90, diffuse large B-cell lymphoma.

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГНЦ МЗ РФ — Гематологический научный центр Минздрава Российской Федерации
ДВККЛ — диффузная В-крупноклеточная лимфома
КЖ — качество жизни
КМ — костный мозг
МДС — миелодиспластический синдром

МПИ — международный прогностический индекс
МТ — миелотоксичность
ОВ — общая выживаемость
ОМТ — отдаленная МТ
ПХТ — полихимиотерапия
ХТ — химиотерапия

Гетерогенность заболеваний, объединенных в группу диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), обуславливает необходимость дифференцированного подхода к выбору программы химиотерапии (ХТ) в соответствии с наличием или отсутствием факторов неблагоприятного прогноза.

В последние годы стало понятно, что во всех прогностически неблагоприятных случаях ДВККЛ необходима интенсификация ХТ, позволяющая увеличить продолжительность жизни пациентов [1–4].

В ГНЦ МЗ РФ с 2002 г. применяется модифицированная программа NHL-BFM-90. Показана высокая эффективность этой программы у взрослых пациентов с признаками неблагоприятного прогноза, которая позволила увеличить общую выживаемость (ОВ) до 65%, а безрецидивную до 86% [5]. Однако ОВ больных не является единственным критерием эффективности ХТ.

По данным Американского общества клинической онкологии и Национального института изучения и лечения рака США, вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения является качество жизни (КЖ) пациентов. Наибольшее влияние на КЖ пациентов, перенесших ХТ, оказывают отдаленные токсические последствия лечения.

Использование ХТ всегда представляет собой баланс между противоопухолевой эффективностью и частыми клинически значимыми осложнениями, в первую очередь гематологическими. Гематологическая токсичность всегда сопровождает противоопухолевое лечение, однако индивидуальную восприимчивость к ХТ, а, следовательно, и тяжесть этих осложнений прогнозировать трудно. Поэто-

му миелотоксичность (МТ) остается основной причиной смертности во время ХТ, несмотря на высокие результаты, достигнутые в лечении больных с гематологическими опухолями в последние годы [6].

Дисфункция костного мозга (КМ), появляющаяся в связи с противоопухолевым лечением, имеет различные механизмы развития: прямое повреждение стволовых клеток и их истощение со снижением их репопулирующей и самообновляющей способности, структурное и функциональное повреждение стромы и микроциркуляции, нарушение функции других регуляторных клеток, повреждение или дефект стволовых клеток, связанные с основным заболеванием [7, 8].

Механизм развития отдаленных миелотоксических осложнений связан с повторяющимся химиотерапевтическим воздействием [9, 10]. Циклическое использование цитостатиков в течение продолжительного времени приводит к подавлению КМ в тот момент, когда еще не произошло его функциональное восстановление после предыдущего воздействия [11]. Это постоянное подавление гемопоэтической способности приводит к развитию хронического гипопластического состояния КМ, ассоциированного с персистирующей панцитопенией [10, 12].

Клинически острая МТ проявляется лейкопенией, анемией, тромбоцитопенией. Снижение числа лейкоцитов может отмечаться в среднем через 7–14 дней после введения химиопрепаратов с полным его восстановлением к 21–28-му дню. Циклонезависимые цитостатики могут вызывать более длительные периоды лейкопении и агранулоцитоза.

Нейтрофилы являются первым и главным звеном защиты от инфекций, поэтому фебрильная нейтропения — самое тяжелое и опасное осложнение, обусловленное МТ.

Анемия в качестве миелотоксического эффекта химиопрепаратов возникает вследствие снижения продукции эритроцитов в КМ, но может возникать и вследствие косвенного воздействия, например снижения продукции эритропоэтина почками. Для некоторых препаратов, например препаратов платины, анемия является дозозависимым токсическим эффектом [13, 14].

Риск развития опасных для жизни спонтанных кровотечений вследствие тромбоцитопении, развивающейся в результате миелотоксичности противоопухолевых пре-

Сведения об авторах:

Магомедова Аминат Умарасхабовна — д.м.н., в.н.с. научно-клинического отделения химиотерапии гемобластозов; e-mail: maminat@mail.ru

Двирнык Валентина Николаевна — к.м.н., зав. научно-клинической лаб. клинико-лабораторной диагностики

Гальцева Ирина Владимировна — к.м.н., зав. лаб. иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга; e-mail: galtseva.i@blood.ru

Глинкина Светлана Александровна — врач-патологоанатом отделения патологической анатомии

Куликов Сергей Михайлович — к.т.н., рук. информационно-аналитического отд., e-mail: kulikov@blood.ru

Обухова Татьяна Никифоровна — к.м.н., зав. научно-клинической лаб. кардиологии

Кравченко Сергей Кириллович — к.м.н., зав. научно-клиническим отделением химиотерапии гемобластозов

Контактная информация:

Дорохина Елена Игоревна — н.с. научно-клинического отделения химиотерапии гематологических заболеваний с дневным стационаром; тел.: +7(905)714-7144; e-mail: dorohina.ei@mail.ru

паратов, заставляет в дальнейшем снижать их дозы или удлинять межкурсовые интервалы, что влияет на результаты терапии [15].

Однако известно, что количество клеток в периферической крови не отражает истинного повреждения стволовых клеток и микроокружения КМ вследствие химиотерапевтического лечения, а также не отражает его резервный потенциал. Для оценки функционального состояния КМ исследуются культуры колониеобразующих клеток — предшественников, стромальных клеток. Кроме того, оценивается морфология аспиратов и биоптатов КМ, применяются радиоизотопные методы исследования, которые в итоге сводятся к оценке повреждения стволовых клеток и микроокружения [16, 17].

Восстановление миелопоэза после ХТ, особенно в отдаленном периоде, неисследовано. Больше изучена репарация миелопоэза после трансплантаций аутологичных и аллогенных стволовых кроветворных клеток у больных острыми лейкозами. Качественная оценка состояния костномозгового кроветворения у больных острыми лейкозами после аутологичных и аллогенных трансплантаций, выполненная в работе Е.О. Грибановой [18, 19], позволила выявить ряд морфологических особенностей: снижение клеточности КМ в отдаленном периоде после ХТ, явления диспоэза в эритроидном и мегакариоцитарном ростке, сниженное количество мегакариоцитов, сохраняющееся и после 12 мес наблюдения. В трепанобиоптатах у всех пациентов в отдаленном посттрансплантационном периоде выявлялись выраженные стромальные нарушения.

По данным Е. О'Flaherty и соавт. [20], следствием стромальных нарушений также является затруднение в поддержании восстановления популяции клеток CD34+, что может способствовать сокращению плацдарма кроветворения и сохранению гипоклеточности КМ в отдаленном периоде наблюдений.

Некоторыми авторами в качестве последствий перенесенной ХТ, применения ростовых факторов, а также лечения инфекционных осложнений отмечается дисплазия ростков кроветворения различной степени [21—24].

По данным отечественных авторов, у пациентов с неходжкинскими лимфомами с поражением КМ как до, так и после ХТ наблюдается редукция эритроидного ростка, а у пациентов без опухолевой инфильтрации КМ до начала лечения — нормальные размеры эритрона, а после ХТ развивается его гипоплазия. Кроме того, после цитостатической терапии усугубляются стромальные изменения КМ — возрастает относительная площадь жировой ткани, увеличиваются частота и выраженность миелофиброза [25].

Восстановление миелопоэза после высокодозной ХТ лимфом у взрослых больных не изучено, хотя является актуальным в связи с необходимостью оценки резервов КМ для возможности проведения ХТ в случае рецидива, что и обуславливает актуальность данного исследования.

Материалы и методы

В исследование включили всех доживших и согласившихся принять участие больных ДВККЛ с признаками неблагоприятного прогноза из 86 пациентов, которым проведена ХТ по программе mNHL-BFM-90 с 2002 по 2009 г. в ГНЦ МЗ РФ [5]. Из этих 86 больных 30 умерли: 4 (4,6%) от различных осложнений во время лечения, 24 (20,6%) от рецидива и прогрессии заболевания, 2

(1,7%) от других, не связанных с заболеванием причин; 12 пациентов отказались от лабораторного и инструментального обследования в связи с нежеланием выполнять трепанобиопсию, обязательную в данном исследовании, с 4 пациентами не удалось связаться (последние сведения от 2011 г.). Таким образом, в анализ включены данные 40 больных.

С целью сопоставления результатов изучения отдаленной миелотоксичности (ОМТ) у пациентов после лечения по высокодозному протоколу m-NHL-BFM-90 в анализ включена группа сравнения, которую составили 19 больных ДВККЛ после лечения по программам СНОР/R-СНОР-21 в ГНЦ в тот же период, что и основная группа. Сравнительная характеристика больных двух групп представлена в **табл. 1**.

Группу высокодозной ХТ составили 20 мужчин и 20 женщин в возрасте от 31 года до 76 лет, медиана возраста 57 лет на момент обследования, медиана срока наблюдения после окончания терапии 6 лет. I стадия заболевания диагностирована у 2 (5%), II — у 9 (23%), III — у 6 (15%), IV — у 23 (58%) пациентов. МПИ 0—1 определен у 9 (23%), 2—3 — у 16 (40%), 4—5 — у 15 (38%) пациентов. Поражение КМ исходно отмечалось у 6 (15%) больных.

Группу сравнения составили больные после терапии СНОР/R-СНОР-21: 8 мужчин и 11 женщин в возрасте от 39 до 78 лет, медиана 70 лет на момент обследования, медиана срока наблюдения после окончания лечения 6 лет. I стадия заболевания диагностирована у 8 (42%), II — у 4 (21%), III — у 3 (16%), IV — у 4 (21%) пациентов. МПИ 0—1 определен у 10 (52%), 2—3 — у 5 (26%), 4—5 — у 4 (21%) пациентов. Поражение КМ исходно отмечалось у 3 (16%) больных.

При проведении сравнительного анализа состояния кроветворения до ХТ и в отдаленном периоде после ее окончания по данным общего анализа крови оценивали уровень гемоглобина, число нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов.

В пунктате КМ исследовали клеточность аспирата (по критериям возрастной нормы в мазках и аппаратным методом в пунктате), число бластных клеток, суммарное количество клеток гранулоцитарного, эритроидного, мегакариоцитарного ростков, их соотношение, выраженность дисплазии в трех ростках кроветворения (согласно диагностике МДС ВОЗ от 2008 г.) [26].

Проведен сравнительный анализ результатов гистологического исследования билатеральных трепанобиоптатов КМ в дебюте заболевания и односторонних трепанобиоптатов, выполненных через 5—10 лет после окончания лечения.

При гистологическом исследовании трепанобиоптатов определяли клеточность КМ, величину эритроидного, гранулоцитарного и мегакариоцитарного ростков, их соотношение, нарушение созревания основных линий миелопоэза, признаки дисплазии эритроидного и мегакариоцитарного ростков (согласно диагностике МДС ВОЗ от 2008 г.), их локализацию.

При оценке вторичных изменений стромы определяли перестройку структуры костных балок, очаговую резорбцию кости, отек, крововизияция в строме и расширение синусов, лимфоидную диффузную, интерстициальную и нодулярную инфильтрацию. Наличие 1—2 признаков условно считали умеренными изменениями стромы. Наличие более 3 признаков считали выраженными вторичными изменениями стромы.

В качестве признаков ОМТ учитывали впервые появившиеся гипоклеточность КМ, сужение эритроидного, мегакариоцитарного и гранулоцитарного ростков, признаки дисплазии в эритроидном, мегакариоцитарном и гранулоцитарном ростках, а также выраженные вторичные изменения стромы у больных в отдаленном периоде после перенесенной ХТ. Случаи с исходно имевшимися и сохранившимися после ХТ изменениями миелопоэза, а также с исходно имевшимися и отсутствующими после ХТ не учитывали.

Проведенная высокодозная ПХТ, в которую входило 8 цитостатических препаратов, предполагала вероятность развития дисплазии ростков кроветворения, поэтому первым 6 больным подряд группы высокодозной ХТ выполнено стандартное цитогенетическое исследование пунктата КМ.

При статистической обработке данных применяли методы описательной статистики, стандартный частотный и дисперсный

Таблица 1. Характеристика обследованных больных

Параметр	mNHL-BFM-90	CHOP/R-CHOP
Число больных в группе	40	19
Возраст, годы	57 (31–76)	70 (39–80)
Пол м/ж	20 (50)/20 (50)	8 (42) 11 (58)
Срок после окончания терапии, мес	6 (5–10)	6 (5–11)
Стадия заболевания:		
I	2 (5)	8 (42)
II	9 (23)	4 (21)
III	6 (15)	3 (16)
IV	23 (58)	4 (21)
МПИ:		
0–1	9 (23)	10 (52)
2–3	16 (40)	5 (26)
4–5	15 (38)	4 (21)
Поражение КМ исходно	6 (15)	3(16)

Примечание. Данные представлены в виде медианы или абсолютного числа больных (%). МПИ — международный прогностический индекс.

Таблица 2. Цитопения у больных ДВККЛ в отдаленном периоде после высокодозной ХТ по программе mNHL-BFM-90

Параметр	mNHL-BFM-90 (n=40)	CHOP/R-CHOP-21 (n=19)
Анемия	1 (2,5)	0
Лейкопения	2 (5)	1 (5)
Тромбоцитопения	18 (46)	1 (5)
Всего цитопений	21 (52,5)	2 (11)

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

анализ. Использовали процедуры статистического пакета SAS v9.3. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для интегральной оценки различных видов токсичности для каждого больного рассчитывали два агрегированных показателя: 1) суммарный показатель токсичности — суммарное количество впервые выявленных признаков ОМТ; 2) индикатор токсичности — наличие хотя бы одного впервые выявленного признака ОМТ.

Результаты и обсуждение

Для оценки ОМТ учитывали наличие анемии, лейкопении и тромбоцитопении и их зависимость от исходного специфического поражения КМ (табл. 2).

Из 40 больных основной группы цитопения в отдаленном периоде отмечалась у 21 (52,5%), у 18 (46%) из них — тромбоцитопения I степени по шкале токсичности NCI-CTC с диапазоном значений от 100 тыс. до 148 тыс. в 1 мкл (при норме 180–320 тыс. в 1 мкл). Анемия I степени выявлена у 1 (2,5%) пациента, лейкопения I степени — у 2 (5%). В группе сравнения цитопения выявлена у 2 (11%) больных: у 1 (5%) лейкопения I степени, у другого (5%) тромбоцитопения I степени. Поражение КМ исходно отмечалось у 6 (15%) больных основной группы и у 3 (16%) группы сравнения.

В связи с тем что предполагалось наличие миелодиспластического синдрома у больных после высокодозной ХТ в отдаленном периоде наблюдений, первым 6 больным из группы высокодозной ХТ выполнено стандартное цитогенетическое исследование КМ с целью выявления ка-

риологических нарушений. Ни у одного пациента не выявлено кариологических нарушений, в связи с чем дальнейшее исследование прекращено.

Для оценки ОМТ в анализе учитывали впервые появившиеся признаки МТ. Из признаков ОМТ при гистологическом исследовании трепанобиоптатов КМ в группе больных после mNHL-BFM-90 снижение клеточности КМ выявлено у 15 (38%).

В связи с тем что непосредственная токсичность блоков А—С превышает токсичность блоков А—В, мы предполагали наличие различий по ОМТ между больными, пролеченными с применением блоков А—С и А—В. Поэтому в этих группах отдельно определяли частоту развития гипоклеточности КМ. У больных, пролеченных с применением блоков А—С, она составила 28% и у пролеченных с применением блоков А—В — 47%.

Вторичные изменения стромы КМ выявлены у 40 (100%) больных: умеренные у 23 (57%) и выраженные у 17 (43%).

Нарушение соотношения ростков кроветворения отмечено у 14 (35%) пациентов, сужение эритроидного ростка — у 13 (33%), дисплазия эритроидного ростка — у 10 (25%). Сужение гранулоцитарного ростка выявлено у 12 (30%) пациентов. Наиболее выраженным сужением мегакариоцитарного ростка оказалось у 19 (48%) больных, с явлениями дисплазии — у 6 (15%).

Показатели гипоклеточности, выраженных диспластических изменений стромы, сужения эритроидного и мегакариоцитарного ростков значимо отличались от таковых в группе стандартной терапии.

В группе сравнения снижение клеточности КМ выявлено у 2 (11%) пациентов.

Вторичные изменения стромы, как и в основной группе, обнаружены у 19 (100%) больных: умеренные у 16 (84%), выраженные у 3 (16%). Нарушение соотношения ростков кроветворения имелось у 3 (16%) больных, сужение эритроидного ростка — у 1 (5%), с дисплазией — у 4 (21%), сужение гранулоцитарного ростка — у 7 (37%), мегакариоцитарного ростка — у 3 (16%), с дисплазией — у 5 (26%).

Сравнительная характеристика признаков ОМТ по данным гистологического и цитологического исследований представлена в табл. 3, 4.

Гипоклеточность КМ выявлена у 17 (43%) пациентов основной группы, сужение эритроидного ростка у 22 (55%), дисплазия эритроидного ростка у 2 (5%). Сужение гранулоцитарного ростка отмечено у 3 (7,5%), дисплазия — у 4(10%) больных; сужение мегакариоцитарного ростка — у 15(38%), с дисплазией — у 3(7,5%).

В группе сравнения сниженная клеточность в пункте КМ выявлена у 9 (47%) больных, сужение эритроидного ростка без дисплазии — у 15 (79%). Сужения гранулоцитарного ростка не выявлено ни у одного пациента, дисплазия имела у 7 (37%). Сужение мегакариоцитарного ростка без дисплазии выявлено у 8 (42%) пациентов.

Таким образом, статистически значимые различия между двумя группами больных по частоте впервые выявленных признаков ОМТ получены только по наличию дисплазии в гранулоцитарном ростке.

Объективизация клеточности КМ выполнена путем аппаратного измерения пунктата КМ (табл. 5). Гипоклеточность в пунктате КМ обнаружена у 18 (49%) больных

Таблица 3. Число больных с признаками ОМТ по данным гистологического исследования трепанобиоптатов

Параметр	mNHL-BFM-90 (n=40)	СНОР/R-СНОР-21 (n=19)	p
Гипоклеточность	15 (38)		0,02
Блоки А—В	7 из 25 (28)	2 (11)	
Блоки А—С	8 из 15 (53)		
Диспластические изменения стромы:	40 (100)	19 (100)	0,02
умеренные	23 (57)	16 (84)	
выраженные	17 (43)	3 (16)	
Нарушение соотношения ростков кроветворения	14 (35)	3 (16)	0,13
Сужение эритроидного ростка	13 (33)	1 (5)	0,01
Дисплазия эритроидного ростка	10 (25)	4 (21)	0,7
Сужение гранулоцитарного ростка	12 (30)	7 (37)	0,64
Омоложение гранулоцитарного ростка	22 (55)	9 (47)	0,51
Сужение мегакариоцитарного ростка	19 (48)	3 (16)	0,009
Дисплазия мегакариоцитарного ростка	6 (15)	5 (26)	0,63

Таблица 4. Число больных с признаками ОМТ по данным цитологического исследования пунктатов КМ

Параметр	mNHL-BFM-90 (n=40)	СНОР/R-СНОР-21 (n=19)	p
Гипоклеточность	17 (43)	9 (47)	0,78
Сужение эритроидного ростка	22 (55)	15 (79)	0,21
Дисплазия эритроидного ростка	2 (5)	0	0,32
Сужение гранулоцитарного ростка	3 (7,5)	0	0,21
Дисплазия гранулоцитарного ростка	4 (10)	7 (37)	0,01
Сужение мегакариоцитарного ростка	15 (38)	8 (42)	0,93
Дисплазия мегакариоцитарного ростка	3 (7,5)	0	0,21

Таблица 5. Число больных со снижением клеточности в пунктате КМ, измеренной аппаратным методом в отдаленном периоде после окончания ХТ

Параметр	mNHL-BFM-90 (n=37)	СНОР/R-СНОР-21 (n=19)	p
Гипоклеточность пунктата	18 (49)	13 (68)	0,5
Диапазон клеточности	12—190 тыс. в 1 мкл	12—88 тыс. в 1 мкл	—

из высокодозной группы и у 13 (68%) из группы сравнения. Статистически значимых различий не отмечено.

При сравнении полученных результатов гистологического и цитологического исследований КМ отмечены менее выраженное снижение клеточности и сужение мегакариоцитарного ростка в основной группе, в то же время более выраженное сужение эритроидного ростка по результатам цитологического анализа. Однако при сопоставлении этих результатов с клиническими данными анемия определялась только у одного пациента, а тромбоцитопения, наоборот, была выражена после высокодозной терапии.

По результатам цитологического исследования, дисплазия эритроидного и мегакариоцитарных ростков мало выражена. При этом дисплазия гранулоцитарного ростка, наоборот, хорошо определяется этим методом, тогда как гистологически оценить дисплазию гранулоцитов затруднительно.

Для интегрированной оценки ОМТ применен производный расчетный показатель: индикатор МТ, отражающий вероятность появления у больного хотя бы одного впервые выявленного признака ОМТ. Частота индикатора МТ составила 40 (100%) из 40 в основной группе и 19 (100%) из 19 в группе сравнения. Таким образом, у каждого больного определялся хотя бы один признак ОМТ и статистически значимые различия по этому показателю

между двумя группами больных отсутствовали. При анализе взаимосвязи этого показателя с другими выявлена статистически значимая его зависимость от наличия выраженных вторичных нарушений стромы КМ: частота индикатора 10 (50%) из 20 у тех, кто имел выраженные нарушения стромы, против 8 (21%) из 38, кто их не имел (отношение шансов 3,75; $p=0,02$). Статистически значимой зависимости индикатора МТ от возраста (моложе и старше 60 лет), срока после окончания ХТ, пола, специфического поражения КМ, наличия токсического гепатита и острой почечной недостаточности во время ХТ не выявлено.

Другой расчетный интегрированный показатель суммарный показатель МТ — количество вновь выявленных признаков МТ у одного больного. Анализ этого показателя не выявил статистически значимой зависимости его от возраста (старше и моложе 60 лет), поражения КМ, острой почечной недостаточности и токсического гепатита во время лечения.

Заключение

Цитопенические синдромы (без признаков дисплазии ростков миелопоэза и потребности в заместительных трансфузиях компонентов крови) выявлены у 52% больных группы высокодозной терапии, 46% случаев из них

составила тромбоцитопения. Показана ОМТ высокодозной ХТ по программе mNHL-BFM-90 у больных ДВККЛ: гипоклеточность КМ у 15 (38%; $p=0,02$), сужение эритроидного и мегакариоцитарного ростков у 13 (33%; $p=0,01$) и

19 (48%; $p=0,009$) соответственно, выраженные вторичные изменения стромы — у 17 (43%; $p=0,02$).

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

- Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, Schmits R, Feller A, Rudolph C, Reiser M, Hossfeld D, Metzner B, Hasenclever D, Schmitz N, Glass B, Rübе C, Loeffler M, and the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004;104:626-633. doi:10.1182/blood-2003-06-2094
- Магомедова А.У. *Диффузная В-крупноклеточная лимфосаркома лимфоидных органов: клинические формы и лечение*: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2008.
- Récher C, Coiffier B, Haioun C, Molina T, Fermé C, Casasnovas O, Thiéblemont C, Bosly A, Laurent G, Morschhauser F, Ghesquières H, Jardin F, Bologna S, Fruchart C, Corront B, Gabarre J, Bonnet C, Janvier M, Canioni D, Jais J, Salles G, Tilly H. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378:1858-1867. doi:10.1016/s0140-6736(11)61040-4
- Wilson WH, Jung S-H, Porcu P, Hurd D, Johnson J, Martin SE, Czuczman M, Lai R, Said J, Chadburn A, Jones D, Dunleavy K, Zelenetz AD, Cheson BD, His ED. A Cancer and Leukemi Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype. *Haematologica*. 2012;97:758-765. doi:10.3324/haematol.2011.056531
- Магомедова А.У., Кравченко С.К., Кременецкая А.М., Звонков Е.А., Барях Е.А., Мангасарова Я.К., Воробьев А.И. Девятилетний опыт лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфосаркомой. *Терапевтический архив*. 2011;7:5-10.
- Smith C. Hematopoietic stem cells and hematopoiesis. *Cancer Control*. 2003;10(1):9-16.
- Gale R. Antineoplastic chemotherapy myelosuppression: Mechanisms and new approaches (Keynote address). *Exp Hematol*. 1985;13:3-7.
- Neben S, Hellman S, Montgomery M, Ferrara J, Mauch P, Hemman S. Hematopoietic stem cell deficit of transplanted bone marrow previously exposed to cytotoxic agents. *Exp Hematol*. 1993;21(1):156-162.
- Minderman H, Linssen P, van der Lely N, Wessels J, Boezeman J, de Witte T, Haanen C. Toxicity of idarubicin and doxorubicin towards normal and leukemic human bone marrow progenitors in relation to their proliferative state. *Leukemia*. 1994;8(3):382-387.
- Schein PS, Winokur SH. Immunosuppressive and cytotoxic chemotherapy: long-term complications. *Ann Intern Med*. 1975;82(1):84-95.
- Trainor KJ, Seshadri RS, Morley AA. Residual marrow injury following cytotoxic drugs. *Leuk Res*. 1979;3(4):205-210.
- Lohrmann HP. The problem of permanent bone marrow damage after cytotoxic drug treatment. *Oncology*. 1984;41(3):180-184.
- Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(19):1616-1634.
- Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis P, Krzakowski M, Nortier J, Olmi P, Schneider M, Schrijvers D. The European Cancer Anaemia survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2293-2306. doi:10.1016/j.ejca.2004.06.019
- Parameswaran R, Lunning M, Mantha S, Devlin S, Hamilton A, Schwartz G, Soff G. Romiplostim for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Support Care Cancer*. 2014;22(5):1217-1222. doi:10.1007/s00520-013-2074-2
- Shen Y, Nilsson SK. Bone, microenvironment and hematopoiesis. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):250-255. doi:10.1097/moh.0b013e328353c714
- Dale DC. Understanding neutropenia. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(1):1-2. doi:10.1097/moh.000000000000012
- Грибанова Е.О. *Кроветворение после аллогенной и аутологичной трансплантации костного мозга*: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
- Грибанова Е.О., Гласко Е.Н., Любимова Л.С., Капланская И.Б., Петров А.Н., Лебедев Э.А. Гистологическая картина костного мозга у больных острыми лейкозами в разные сроки после трансплантации костного мозга. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2002;4:13-20.
- O'Flaherty E, Sparrow R, Szer J. Bone marrow stromal function from patients after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15:207-212.
- Chinello M, Naviglio S, Shardlow A, Severino A, Ventura A, Locasciulli A. Dysplastic bone marrow changes during maintenance therapy for acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(2):156-157. doi:10.1097/mph.0000000000000295
- Schmitz LL, McClure JS, Litz CE, Dayton V, Weisdorf DJ, Parkin JL, Brunning RD. Morphologic and quantitative changes in blood and marrow cells following growth factor therapy. *Am J Clin Pathol*. 1994;101:67-75.
- Гайдамака Н.В., Паровичникова Е.Н., Завалишина Л.Э., Гармаева Т.Ц., Гапонова Т.В., Троицкая В.В. Длительные аплазии костного мозга после химиотерапии у больных острыми лейкозами. *Терапевтический архив*. 2010;7:12-18.
- Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Карякин А.В. и другие. Мониторинг факторов риска и индикаторов инфицированности вирусами гепатитов В и С гематологических больных. *Гематология и трансфузиология*. 2006;1:23-27.
- Долгих Т.Ю. *Клинико-патоморфологическое исследование эритронов и костномозгового микроокружения при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах*: Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2011.
- Ширин А.Д., Френкель М.А. Современная диагностика миелодиспластических синдромов взрослых. Клиническая онкогематология. *Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2010;3:3.

Поступила 17.03.2016